

**Page Denied**

Next 2 Page(s) In Document Denied

### Hormonanalytisches Laboratorium „Sanabo“

Speziallaboratorium für qualitative und quantitative Hormonbestimmungen

Leitung: Dr. F. Dirschmid und Dr. H. Iselstöger

Gestützt auf langjährige Erfahrungen und Laboratoriumspraxis in der qualitativen und quantitativen Bestimmung von Hormonen, haben wir seit 1950 ein Speziallaboratorium für die Inanspruchnahme durch die praktischen Ärzte mit Bewilligung des Bundesministeriums für soziale Verwaltung (Zl. V. 134.086-20/1A/50) errichtet. Nachdem wir bereits seit Jahren zu wissenschaftlichen Zwecken für Kliniken und Abteilungen verschiedener Krankenanstalten Hormonbestimmungen durchgeführt haben, sind wir mit der Errichtung unseres Speziallaboratoriums dem vielseitig geäußerten Wunsche aus Ärztekreisen nachgekommen.

Die steigende Zunahme und erhöhte Verwendung von Hormonpräparaten in der Therapie brachte auch die Notwendigkeit mit sich, den Hormonspiegel zur Diagnose innersekretorischer Erkrankungen durch quantitative Hormonbestimmungen zu ermitteln. Durch derartige Bestimmungen ist aber auch die Lenkung der therapeutischen Versorgung der Patienten sowie die Kontrolle des Heilungsverlaufes und des abschließenden Heilerfolges möglich.

Wir führen diese Bestimmungen unter Heranziehung der modernsten Verfahren und neuesten Literatur aus dem Harn der Patienten durch. Die Ermittlung der Werte aus dem Blut (Serum) kommt nur in speziellen Fällen in Betracht, da die Gewinnung der hierzu notwendigen Blutmenge gewissen Schwierigkeiten begegnet.

Derzeit werden in unserem Laboratorium folgende qualitative und quantitative Hormonbestimmungen durchgeführt:

Gonadotropin (hypophysäres und chorionogenes),  
Follikelhormon,  
17-Ketosteroide,  
Pregnanolol (als Ausscheidungsform des Progesterons).

Die quantitative Erfassung weiterer Hormone, insbesondere der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Hydroxy-Ketosteroide und der Corticosteroide u. a. sind in Vorbereitung.

#### Einsendung des Untersuchungsmaterials

Zur Diagnose der Frühschwangerschaft, von Fruchttod, der Extrauterin-Gravidität und von pathologischen Schwangerschaften (Blasenmole, Chorionepitheliom) genügt die Einsendung einer Menge von 50–100 ccm Morgenharn.

Die Feststellung der Frühschwangerschaft erfolgt mittels des Gull-Mainini-Testes (Krätenschnelltest in 2–3 Stunden). Soweit es gewünscht wird, führen wir auch Schwangerschaftsreaktion nach Aheim-Zondek durch.

Zur Diagnose von Fruchttod, Extrauterin-Gravidität u. a. wird stets ein quantitativer Test nach Gull-Mainini angesetzt.

Für quantitative Hormonbestimmungen bei verschiedenen Störungen (z. B. geschlechtliche Früh- bzw. Spätmenstruationsanomalien, klimakterischen Beschwerden, unregelmäßiger Zyklus, Follikelpersistenz, Schwangerschaftsdiabetes) genügt die Einsendung der gesamten 24-Stunden-Ausscheidungsmenge. Nur im Falle der alleinigen Bestimmung von 17-Ketosteroiden genügt es, eine Teilmenge von zirka 100 ccm aus der Gesamtheit in 24-Stundenharn unter Angabe des 24-Stunden-Quantums einzuschicken.

Eine Konservierung des Harnes ist nicht notwendig.

Das Untersuchungsmaterial möge eingesendet werden an:

Hormonanalytisches Laboratorium  
„Sanabo“

Wien XII, Anton Scharffgasse 7

#### Bekanntgabe der Befunde

Die Ergebnisse werden dem zuweisenden Arzt wunschgemäß — schriftlich, telegraphisch oder telefonisch — übermittelt. Vergleichswerte (Normalwerte) werden unter allfälliger Zugrundelegung anamnestischer Daten dem Befund zur Orientierung beigelegt.

Die Werte der Untersuchungsergebnisse werden bei quantitativen Gonadotropinbestimmungen in Fällen von abnormalen und gestörten Schwangerschaften in internationalen Einheiten pro Liter erstellt.

In allen übrigen Fällen werden die quantitativen Bestimmungswerte stets für die 24-Stunden-Ausscheidungsmenge berechnet und angegeben. Bei

Gonadotropin-Bestimmungen in int. Einheiten,  
Follikelhormon-Bestimmungen in int. Einheiten (Oestron),  
17-Ketosteroid-Bestimmungen in mg,  
Pregnanolol-Bestimmungen in mg.

Für fachliche Fragen und wissenschaftliche Auskünfte stehen wir stets gerne zur Verfügung.

Die Inanspruchnahme von Krankenkassen ist von der cheffärztlichen Sonderbewilligung abhängig.

Es ist zweckdienlich, den Harnproben Angaben über Alter, Zyklusdauer, Zeitpunkt der letzten Menstruation und allfälligen Konzeption, Dauer der Schwangerschaft, bisherige Hormontherapie, vermutete Diagnose usw. beizufügen.

Bei der Festsetzung des Zeitpunktes der Harnsammlung und der anschließenden Untersuchung ist darauf Bedacht zu nehmen, daß dieser gewählt wird, daß eine allfällige Hormontherapie bereits über 14 Tage zurückliegt (bei Kristallinjektionen 4 Wochen, bei Implantationen einige Monate), da ansonsten die quantitativen Ergebnisse durch die vorausgegangene Therapie beeinflußt sein können. Doch ist andererseits durch diesen Umstand die Möglichkeit gegeben, durch Harnuntersuchungen während der Hormontherapie den Erfolg derselben zu kontrollieren. Der Zeitpunkt für Hormonspiegelbestimmungen liegt bei geschlechtsreifen Frauen mit Zyklus am 16. Tag nach Beginn der letzten Menstruation. Bei längerdauernder Amenorrhoe und in allen anderen Fällen ist der Zeitpunkt der Harnsammlung gleichgültig.

**Kurze Angaben und Hinweise über Normal-  
(Durchschnitts-)werte**

Die angeführten Werte beziehen sich auf die 24-Stundenausscheidung. Nur die Werte für Gonadotropin während der Schwangerschaft sind pro Liter Harn berechnet.

**Gonadotropin:**

Kinder . . . . . 2— 10 i. E.  
Jugendliche während der Pubertät . . . . . 10— 20 i. E.  
Erwachsene . . . . . 20— 50 i. E.  
Im weiblichen Klimakterium . . . . . 50—400 i. E.  
Während der Schwangerschaft: bis zu 3. Woche: 1000— 20.000 i. E.  
3.— 6. Woche: bis zu 80.000 i. E.  
7.—12. Woche: bis zu 200.000 i. E.  
12.—16. Woche: bis zu 100.000 i. E.  
ab der 16. Woche: 2000— 40.000 i. E.  
Bei Chorionepitheliom und Blasenmole: 200.000— 6. Mill. i. E.

**17 Ketosteroide:**

Kinder: 1.— 5. Lebensjahr . . . . . 1—2 mg  
5.—10. Lebensjahr . . . . . 2—4 mg  
10.—15. Lebensjahr . . . . . 4—9 mg  
Männer . . . . . 15 mg  
Frauen . . . . . 10 mg  
Im Alter ist in beiden Geschlechtern ein Absinken um 1—5 mg feststellbar.

**Follikelhormon:**

Männer . . . . . 20— 80 i. E. (Oestron)  
Frauen . . . . . 200—500 i. E. (Oestron)

**Pregnandiol:**

Bei Frauen in der 2. Zyklushälfte . . . . . 1—6 mg  
Während der Schwangerschaft: 1.—3. Monat . . . . . 10 mg  
3.—6. Monat . . . . . 10—30 mg  
Ante partum: starkes Absinken der Werte.

**Hormon-  
analytisches  
Laboratorium**



## **SUBSIDIA MEDICA**

ZEITSCHRIFT FÜR ARZNEIMITTELTHERAPIE  
UND MEDIZINISCH-TECHNISCHE  
NEUERUNGEN

SONDERABDRUCK AUS HEFT 3 / JUNI 1953

*Verlag Brüder Hollinek. Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck verboten.*

### **ÜBER METHODIK UND WERT QUANTITATIVER HORMONBESTIMMUNGEN**

#### **IV. Progesteron und Pregnandiol**

Von Heinrich Iselstöaer

(Hormonanalytisches Laboratorium)

Hormonlaboratorium

H. A. B. O.

Wien XII, Anton Scharffg. 7

R 32 0 65

VERLAG BRÜDER HOLLINEK · WIEN

## ÜBER METHODIK UND WERT QUANTITATIVER HORMONBESTIMMUNGEN

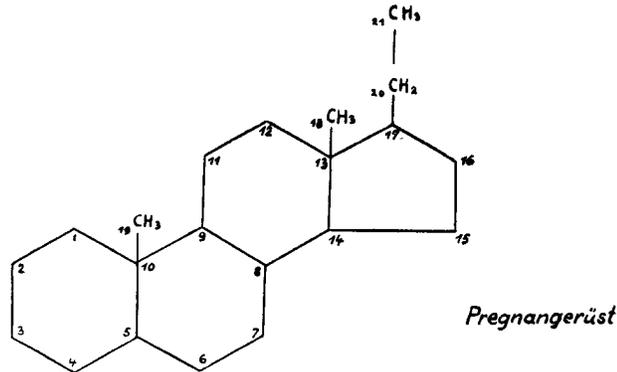
### IV. Progesteron und Pregnandiol

Von Heinrich Iselstöger, Wien

(Hormonanalytisches Laboratorium, Sanabo-Wien)

Unter den verschiedenen Ausscheidungsprodukten des Hormonstoffwechsels findet sich im Harn des Menschen und verschiedener Säugetiere ein Stoff, welcher zufolge seines chemischen Aufbaues und seiner Struktur in die Reihe der sogenannten  $C_{21}$ -Steroide fällt \*): das Pregnandiol mit der Bruttoformel  $C_{21}H_{30}O_2$ . Ihm liegt das Pregnangerüst zugrunde.

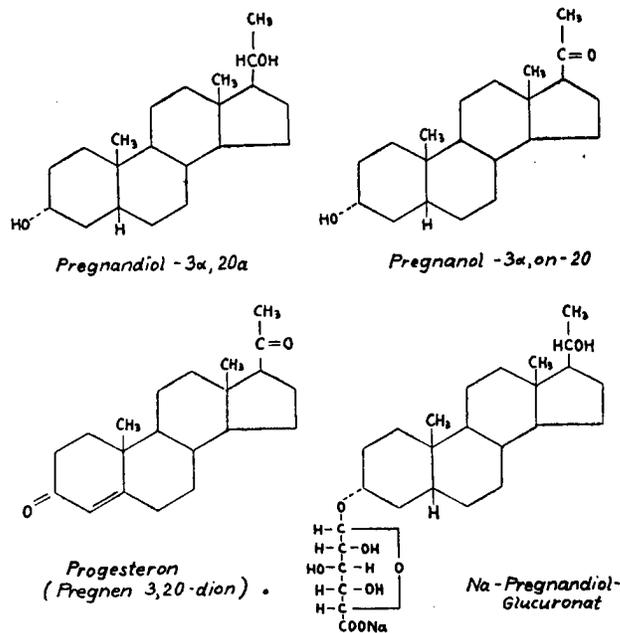
Es findet sich nebst verschiedenen Stereoisomeren als Pregnandiol-3  $\alpha$ , 20a im normalen Harn, wie auch im Schwangerenarn. In letzterem konnten vor allem neben dem Pregnandiol auch größere Mengen eines 20-Ketosteroids, das Pregnanol-3  $\alpha$ , on-20 isoliert werden.



Das Pregnandiol wurde zunächst als unwirksamer Stoff bereits 1929/30 von Marrian<sup>40</sup> und Butenandt<sup>6</sup> aus dem Schwangerenarn isoliert und von Butenandt<sup>7</sup> seiner Konstitution nach ermittelt. 1934 wurde gleichzeitig von verschiedenen Arbeitskreisen aus Corpus luteum-Extrakten ein im Sinne der von Corner und Allen<sup>11</sup> entdeckten Beeinflussung des Aufbaues des Endometrium wirksamer Stoff isoliert und seine Konstitution ermittelt, das Gelbkörperhormon oder Progesteron mit der Bruttoformel  $C_{21}H_{30}O_2$ . Seine Struktur konnte durch die Darstellung des Progesterons aus dem Pregnandiol von Butenandt und Schmidt<sup>8</sup> geklärt werden. In der weiteren Folge konnte dann schließlich das Progesteron aus anderen Sterinen, so aus Cholesterin, Stigmasterin u. a. dargestellt werden. Nachdem die nahe chemische Verwandtschaft zwischen Progesteron und

\*) Zu den  $C_{21}$ -Steroiden zählen bekanntlich eine größere Anzahl der Nebennierenrinden-Hormone, wie Desoxycorticosteron, Corticosteron, Dehydrocorticosteron u. a.

Pregnandiol geklärt war und Venning und Browne<sup>58</sup> zeigen konnten, daß Pregnandiol nur während der Zeit des Vorhandenseins eines Corpus luteum im Harn (als Natriumsalz des Pregnandiolglucuronates isolierbar) zur Ausscheidung kommt, wurde diese Verwandtschaft auch physiologisch begründet. Pregnandiol stellt das Ausscheidungsprodukt des im Körper gebildeten, im Harn aber nicht vorkommenden Progesteron dar. Als hormonell inaktives Reduktionsprodukt dieses Wirkstoffes hat das Pregnandiol ganz besonderes Interesse gefunden, da durch seine qualitative und quantitative Bestimmung aus dem Harn Rückschlüsse auf das Vorhandensein von Progesteron im Körper gezogen werden können.



Der chemische Nachweis des Progesteron in Körpersubstanzen ist durch die äußerst geringen Mengen dieses Hormones in den Organen und im Blut derzeit noch nicht möglich geworden. Es ist aber zu hoffen, daß vor allem die Anwendung der Papierchromatographie unter Umständen eine Bestimmung möglich machen wird.

So stehen heute zum Nachweis des Progesteron nur biologische Methoden zur Verfügung. Diese beziehen sich fast ausschließlich auf die durch Progesteron im Sinne einer sekretorischen Umwandlung des Endometrium bewirkten Veränderung der Uterusschleimhaut. Im sogenannten Corner-Allen-Test<sup>11</sup> werden erwachsene, nach der Paarung kastrierte Kaninchen, im Clauberg-Test<sup>9</sup> infantile Kaninchen, nach Vorbehandlung mit östrogenen Wirkstoffen, verwendet. Beide Teste waren aber nur schwerlich für den quantitativen Nachweis des Progesteron und progestativer Substanzen geeignet. Modifikationen dieser Testmethode

durch intrauterine Applikation der Testlösungen brachten eine wesentliche Steigerung der Empfindlichkeit des Verfahrens<sup>41, 21</sup>. Als vorläufiger Schlußstein dieser Bestimmungsmethodik kann der *Hooker-Forbes-Test*<sup>32</sup> an der kastrierten Maus betrachtet werden. Charakteristische Veränderungen an den Stromakernen des Endometrium der Versuchstiere lassen die Bestimmungsmöglichkeit äußerst kleiner Mengen von Progesteron zu (0,0002  $\gamma$  in 0,0006 ccm Lösung! \*)).

Da alle diese Verfahren und insbesondere der *Hooker-Forbes-Test* technisch schwierig und langwierig sind, hatte man schon seit langem das Progesteron durch Bestimmung seiner Ausscheidungsprodukte, vor allem des Pregnandiols und Pregnanolons, zu erfassen gesucht. Beide Verbindungen, aus dem Progesteronstoffwechsel stammend, werden meist gemeinsam in den nachfolgend angeführten Bestimmungsverfahren erfaßt.

Im wesentlichen wurden zwei Gruppen von Bestimmungsverfahren des Pregnandiols entwickelt:

1. Bestimmung des an Glucuronsäure gebundenen Pregnandiols,
2. Bestimmung des freien Pregnandiols nach Säurehydrolyse des Komplexes.

ad 1. Schon *Odell* und *Marrion*<sup>45</sup> konnten zeigen, daß das Pregnandiol im Schwangerenurin als säurehydrolysierbarer Komplex vorliegt, welcher mit Butanol extrahierbar ist.

*Venning* arbeitete zunächst ein Grundverfahren zur Bestimmung des Pregnandiol-Glucuronates im Harn<sup>56</sup> aus. Hierbei wurde ein Butanol-extrakt einer Entmischung zwischen verdünnter NaOH und Butanol unterworfen und das erhaltene Na-Salz des Pregnandiol-Glucuronates aus einer wäßrigen Lösung mit Azeton gefällt und gravimetrisch bestimmt. Diese Methode erwies sich aber für die Erfassung kleiner Mengen des Ausscheidungsproduktes wenig geeignet. In weiteren Folgen wurden zahlreiche Modifikationen dieser Basismethode entwickelt. Bei allen diesen Verfahren spielt die Verhinderung der Hydrolyse eine große Rolle, da das freie Pregnandiol nicht mehr die Löslichkeit des veresterten Komplexes zeigt. Daher ist die Konservierung des Harnes zur Verhinderung der bakteriellen Hydrolyse für diese Methoden von großer Bedeutung.

Die empfindlichste und in Routinetechnik durchführbare Methode dieser Bestimmungsgruppe ist die von *Westphal*<sup>63</sup> angegebene Modifikation der Ausfällung des Pregnandiolglucuronates in Form seines schwerlöslichen Bariumsalzes mit Bariumazetat in schwach essigsaurer Lösung. Eine Trennung des so dargestellten Pregnandiolkomplexes aus dem Schwangerenurin mittels des *Girard-Reagens-T* in einen nichtketonischen (Pregnandiol) und ketonischen Anteil (Pregnanolon) ergab 72%, bzw. 24%. Daher wird der Komplex vielfach als Barium C<sub>31</sub>-glucuronat bezeichnet.

ad 2. Das Grundprinzip der Verfahren dieser Gruppe besteht in der Hydrolyse mit HCl, der folgenden Extraktion (z. B. mit Toluol) und der nach verschiedenen Reinigungsstufen anschließenden gravimetrischen oder kolorimetrischen Bestimmung (gelbe Farbentwicklung mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Das erste Verfahren dieser Art war die gravimetrische Methode von *Astwood* und *Jones*<sup>3</sup>, welche später zu einer kolorimetrischen Bestimmung von

\*) Einheitenangaben von progestativen Wirkstoffen: 1 K.E. (Kanincheneinheit) ist wirkungsgleich mit zirka 0,5 mg kristall. Progesteron; 1 I.E. ist wirkungsgleich mit 1 mg kristall. Progesteron.

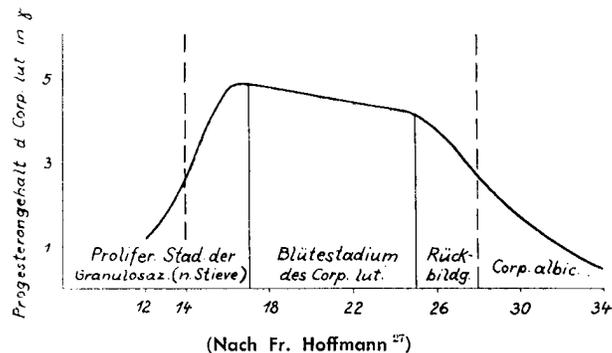
Talbot und Mitarbeitern<sup>31</sup> modifiziert wurde. Eine ähnliche Abwandlung der Grundmethodik stellte das Verfahren nach Gutermann dar, welches insbesondere zur qualitativen Bestimmung des Pregnandiols zur Schwangerschaftsdiagnose, allerdings mit geringer Sicherheitsrate, verwendet wurde.

Von den vielen Bestimmungsmethoden der zweiten Gruppe soll nur eine noch kurze Erwähnung finden, welche sich allgemein als Routine-Test recht gut bewährt hat und in vielen Laboratorien zu diagnostischen Zwecken verwendet wird. Es ist das von Huber<sup>35</sup> entwickelte und von De Wateville und Mitarbeitern<sup>31</sup> labormäßig ausgearbeitete Verfahren, bei welchem Toluolextrakt nach verschiedenen Reinigungsstufen durch eine chromatographische Säule mit  $Al_2O_3$  geschickt wird und das zunächst an das Aluminiumoxyd adsorbierte Pregnandiol durch ein bestimmtes Gemisch von Benzol und absolutem Äthylalkohol (1:20) eluiert und gravimetrisch bestimmt wird. Auch dieses Verfahren fand noch kleinere Abwandlungen im Sinne einer Vereinfachung der Methodik und Vermeidung von Verlusten.

### Progesteron

Progesteron findet sich in den Ovarien (Follikel und Corpus luteum), in der Plazenta, in der Nebennierenrinde und im Blut.

Im Ovar wird das Progesteron in den Granulosazellen, bzw. Granulosaluteinzellen gebildet<sup>27</sup>. Der Gehalt ist beim Menschen wie auch bei den Säugetieren in diesem Organ gering. Mittels des Clauberg-Testes wurden in 70 g Corpus luteum-Gewebe etwa 750  $\gamma$  Progesteron (= 10  $\gamma$ /g Corpus luteum-Gewebe) gefunden<sup>10</sup>. Mittels der intrauterinen Testmethode an infantilen Kaninchen waren etwa 3  $\gamma$  im Corpus luteum vom 18. bis



24. Zyklustag nachweisbar<sup>28</sup>. Letzterer Wert wird zufolge der Verluste bei der chemischen Aufarbeitung des Extraktes als zu niedrig betrachtet und dürfte höher anzusetzen sein. Verschiedentliche Untersuchungen ergaben, daß das Progesteron bereits im reifenden Follikel vorkommt<sup>31, 14, 27</sup>. Schon am 12.—13. Zyklustag sind kleine Mengen Progesteron im Follikel nachweisbar. Bestimmungen aus Extrakten ergaben: für das Ovar mit frischgesprungenem Follikel 2,5  $\gamma$ , mit Corpus luteum (16.—24. Zyklustag) zirka 5  $\gamma$ . Bestimmungen aus Ovarien der folgenden Tage zeigten ein Ab-

sinken des Progesteronwertes gegen den Menstruationseintritt hin. Immerhin konnte noch in einem Corpus luteum albicans vom 34. Tag ein Gehalt von 0,6  $\gamma$  ermittelt werden<sup>31</sup>.

Parallel hierzu berichtet Stieve<sup>33</sup>, daß die Granulosazellen schon vor dem Follikelsprung proliferieren und dieser Vorgang seinen Höhepunkt am 2.—3. Tag nach der Ovulation erreicht. Übereinstimmend verlaufen auch die Pregnandiolausscheidungen im Harn.

Biologisch betrachtet wird die Feststellung des Vorkommens von Progesteron im Follikel, d. h. also zugleich mit dem Follikelhormon, nicht verwunderlich erscheinen, da es sich doch im zeitlich-funktionellen Ablauf der Follikelentwicklung und -umbildung nur um zwei verschiedene Altersstufen desselben Organs handelt und schließlich das Auftreten beider Hormone zur gleichen Zeit im Sinne ihrer synergistischen und antagonistischen Funktionen bedeutungsvoll erscheint (siehe unten).

Im Corpus luteum graviditatis wird Progesteron im wesentlichen in den ersten Monaten der Schwangerschaft gebildet und es erreicht sein Gehalt im 2.—3. Monat zirka 10  $\gamma$ , das ist etwa die doppelte Menge des Höchstgehaltes des Corpus luteum während des Zyklus. Mit der Rückbildung des Corpus luteum graviditatis in den folgenden Monaten der Schwangerschaft geht auch der Progesteron Gehalt in diesem Organ zurück. In der Mitte der Schwangerschaft findet man noch Werte, welche etwa den Zykluswerten entsprechen und gegen Ende der Gravidität sind Mengen nicht mehr feststellbar.

Im Blut findet sich Progesteron gleichfalls in geringen Mengen. Daher mag es verständlich erscheinen, daß der Progesteron Gehalt des Blutes zunächst mit den älteren und ungenaueren Methoden (Corner, Clauberg) nicht nachweisbar war. Erst die Einführung der weit empfindlicheren intrauterinen Testmethoden, besonders des Hooker-Forbes-Testes ergab die Möglichkeit der Bestimmung des Progesteronspiegels im Blut. In Übereinstimmung zu der im Ovar bereits vor dem Follikelsprung einsetzenden Progesteronbildung, findet sich dieses Hormon auch zu dieser Zeit bereits in kleinen Mengen im Blut<sup>19</sup>, und zwar in „freier“, d. h. in nicht an Eiweiß gebundener und daher biologisch wirksamer Form\*). Dieser Zeitpunkt fällt meist auch mit der Steigerung der Basaltemperatur und oft mit dem „Mittelschmerz“ zusammen. Auch im Blut steigt der Gehalt an Progesteron in der zweiten Zyklushälfte an und erreicht mit 1,7—5,2  $\gamma$ /ccm Plasma zwischen dem 22.—24. Tag in normalen Zyklen die Höchstwerte. Es kommt dann auch im Blut zu einer Abnahme des Progesteronspiegels und es ist dieser dann mit dem Eintreten der Menstruation nicht mehr erfassbar.

Somit ergibt sich eine vollkommene Übereinstimmung zwischen den Gehaltsbestimmungswerten des Progesterons im Ovar, im Blut, mit den bekannten Kurven der Basaltemperatur und dem Ausscheidungsverlauf des Pregnandiols im Harn. (Vergleiche unten.)

Auch während der Schwangerschaft bleiben die Progesteronmengen im Blut in bescheidenen Grenzen. Im allgemeinen ergibt sich aus den

\*) Nach Hooker-Forbes<sup>33</sup> macht das freie Progesteron zirka 90 %, das an Eiweiß gebundene und biologisch inaktive zirka 10 % der Gesamtmenge im Blut aus. Letzterer Anteil ist mit Werten unter 0,5  $\gamma$ /ccm Plasma praktisch nicht mehr nachweisbar.

Arbeiten verschiedener Untersucher<sup>28, 27, 20, 25</sup> etwa folgendes Bild: In der ersten Zeit der Gravidität werden oftmals schwankende Werte gefunden. Die Durchschnittsmengen liegen im allgemeinen etwas über den Zykluswerten. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft steigen die Werte an, um in den letzten Monaten die doppelte Menge zu erreichen. Vor der Geburt ist meist ein Abfall zu bemerken. Bei übertragenen Früchten liegen die Werte etwas über der Norm<sup>29</sup>. Das Steigen des Progesterongehaltes während der vorgeschrittenen Schwangerschaft ist zweifelsohne mit dem Ansteigen des Progesterongehaltes in der Plazenta in Beziehung zu setzen. Immerhin bleiben aber die Blutwerte wie auch jene in der Plazenta gefundenen Mengen weit hinter dem Harn-Pregnandiolspiegel zurück. Dieser Umstand lenkt die Frage nach weiteren Produktionsstätten des Progesterons in der Gravidität auf die Nebennieren des mütterlichen Organismus und auf jene des Fötus. Die bekanntgewordene Aktivitätszunahme der Nebenniere im graviden Organismus läßt die Vermutung aufkommen, daß bei dem erhöhten Steroidstoffwechsel in dieser Hormondrüse auch Progesteron intermediär auftreten kann. Nähere Untersuchungen aber stehen darüber noch aus. Hoffmann<sup>30</sup> hingegen wies bereits auf die beachtliche Größe der fetalen Nebennieren (6—8 g; bei Erwachsenen 12 g!) hin. In den letzten Graviditätsmonaten soll ein Anstieg des Gehaltes an Progesteron in den fetalen Nebennieren festzustellen sein. Demnach sollen die fetalen Nebennieren gegen Ende der Schwangerschaft die verminderte Progesteronbildung in dem sich rückbildenden Corpus luteum graviditatis und auch die vielfach feststellbare Abnahme dieses Wirkstoffes in der Plazenta auszugleichen in der Lage sein. Die Beobachtung, daß bei trächtigen Ratten nach Adrenalectomie eine kompensatorische Hypertrophie der fetalen Nebennieren einsetzt<sup>23</sup>, lassen diese Funktionszusammenhänge wahrscheinlich erscheinen. Bei diesem noch näher zu klärenden Fragenkomplex wird man auch die Tatsache in Betracht ziehen müssen, daß die Nebenniere an sich zur Progesteronbildung befähigt ist. Auch das Vorkommen einer, wenn auch bescheidenen Pregnandiolausscheidung bei Männern und einer beachtlichen bei verschiedenen männlichen Säugetieren (siehe unten), wie auch die gesteigerten Pregnandiolverte bei verschiedenen hyperfunktionellen Erkrankungen der Nebenniere beim Menschen, sprechen für eine Progesteronbildung in der Nebennierenrinde. Für die Umwandlung von gestativ-unwirksamen Stoffen in der Nebenniere zu gestativ-aktiven, sprechen die Versuche von Nissim und Robson<sup>43</sup>. Die Inkubation von Pregnanolon mit zerkleinertem Nebennierenrindengewebe ergab, ähnlich wie bei der Verwendung von Corpus luteum- und Plazenta-Gewebe, den Nachweis der Bildung von progestativen Stoffen, wobei sich die Umwandlungsrate bei Verwendung der Nebennierenrinde am größten erwies.

Wiewohl Desoxycorticosteron und Testosteron sich bei intrauteriner Applikation im Hooker-Forbes-Test nahezu unwirksam erwiesen<sup>34</sup>, sind beide Hormone, per injectionem gegeben, progestativ wirksam. Die Umbildung von Desoxycorticosteron und Testosteronpropionat über progestative Stoffe zu Pregnandiol, konnte von verschiedenen Versuchern nachgewiesen werden<sup>38, 26, 65, 34</sup>. Auch Corticosteron zeigte eine progestative Wirkung. Hier ist gleichfalls eine Umbildung im Körper anzunehmen, da sich die Wirksamkeit im Versuch bei intrauteriner weit geringer als bei subkutaner Applikation erwies.

Für den Um- und Abbau des Progesterons wird in erster Linie die Leber verantwortlich gemacht, welche auch bekanntlich die Östrogene zu inaktivieren imstande ist. Tatsächlich nimmt auch, wie mittels des H o o k e r-Forbes-Testes gezeigt werden konnte, der Progesterongehalt des Blutes nach Leberpassage ab. Ferner konnten nach oralen Gaben von Progesteron, wenn auch kleine Mengen von Pregnandiol in der Galle gefunden werden<sup>48\*</sup>, während Progesteron dabei nicht nachweisbar war; ein enterohepatischer Kreislauf wie bei den Östrogenen scheint demnach hier nicht zu bestehen. Für eine Umbildung und einen Abbau des Progesterons in der Leber sprechen auch die Versuchsergebnisse nach Injektionen von markiertem Progesteron<sup>48</sup>. 50% der radioaktiven Substanz wurden in den Faeces gefunden und daraus eine Ausscheidung über die Galle in den Darm angenommen \*).

Eine wesentliche Beteiligung der Uterusschleimhaut bei den Umwandlungsvorgängen des Progesterons besteht nicht. Progesteron und Desoxycorticosterongaben führen sowohl bei uteruslosen Frauen, wie auch bei Männern zu einer Pregnandiolausscheidung<sup>8a, 63a</sup>. Das Ausmaß der Progesteronumwandlung scheint vielmehr von dem Vorhandensein von endogenem Progesteron abzuhängen. Frauen in der 2. Zyklushälfte und Frauen in der Schwangerschaft scheiden nach Progesteroninjektionen weit höhere Prozentsätze hievon als Pregnandiol aus, als solche in der 1. Zyklushälfte und in der Menopause. Bei gleicher Dosierung von Progesteron finden sich bei Frauen in der Menopause 9—16%, bei jenen in der 2. Zyklushälfte 20% und bei Schwangeren 40% hievon als Pregnandiol im Harn<sup>52</sup>. Die Umwandlung bei Männern und ovariectomierten Frauen beträgt maximal 10—15%. Das Vorhandensein von körpereigenem Corpus luteum-Hormon scheint demnach den intermediären Stoffwechsel des Progesterons zu begünstigen. In gleiche Richtung weist die Feststellung, daß sich die prozentuelle Ausscheidung des Progesterons als Pregnandiol nach wiederholten und gesteigerten Gaben um das Mehrfache erhöht (vgl. <sup>36a</sup>).

Dieses Verhalten der Umwandlungsarten steht interessanterweise im umgekehrten Verhältnis zu der Umwandlung von Testosteron zu 17-Ketosteroiden. Von 50 mg Testosteron werden in der 1. Zyklushälfte injiziert etwa 72%, während der Corpus luteum-Phase gegeben, nur 50% als 17-Ketosteroid ausgeschieden. Es liegt hier die Vermutung nahe, daß im intermediären Stoffwechsel das Testosteron möglicherweise in der Follikelhormonphase eher zu 17-Ketosteroiden, in der Corpus luteum-Phase eher zu Pregnandiol abgebaut wird.

Vielfältige Zusammenhänge zeigen sich zwischen den Funktionskreisen des Progesterons und des Follikelhormons. Zum Teil stehen die Wirkungsmechanismen dieser beiden Wirkstoffe im antagonistischen, zum Teil im synergistischen Verhältnis.

Gemeinsame Erfolgsorgane stellen bekanntlich in dieser Hinsicht sowohl das Endometrium, wie auch die weibliche Brust dar, wobei die Ausbildung dieser Gewebe durch die Wirkung des Progesterons auf der

\*) Für eine Inaktivierung des Progesterons in der Leber spricht unter anderem auch die von S e l y e<sup>50</sup> gemachte Beobachtung, daß sich die bekannte anästhetisierende Wirkung des Progesterons an teilweise hepatektomierten Tieren in stärkerem Maße zeigt, als bei intakten Tieren. Auch zeigen Patienten mit Lebererkrankungen nach Zuführung von Progesteron höhere Pregnandiolausscheidungen als Gesunde<sup>46a</sup>.

vorausgehenden Wirkung des Follikelhormons fußt. Der zyklische Aufbau des Endometriums ist wie die stetige Entwicklung der Gebärmutter während der Gravidität von dem einwandfreien chronologisch und mengenmäßig abgestimmten Ablauf der Produktion dieser beiden Wirkstoffe abhängig. Insbesondere ist auch die Entwicklung des schwangeren Uterus von der koordinierten Bildung des Follikelhormons und des Progesterons und damit auch die Erhaltung der Frucht abhängig.

Interessante Hinweise auf die funktionellen Beziehungen zwischen dem Follikelhormon und dem Corpus luteum-Hormon brachten Untersuchungen über die Beeinflussung der Reaktion an dem Endometrium der Mäuse-Uteri im Hooker-Forbes-Test bei gleichzeitigen Gaben von Östrogenen und Progesteron. Dabei ergab sich die Beobachtung, daß für die Hemmung bzw. Nichthemmung der Reaktion das Verhältnis Östrogen : Progesteron entscheidend ist. Von Zarrow und Neher<sup>66</sup> wird die Hemmung der Reaktion für Östradiol mit 1:20\*), für Östron mit 1:1 angegeben, während Östriol noch bei 60:1 eine Hemmung des normalen Reaktionsablaufes nicht herbeiführen kann. Von Olsen und Mitarbeiter<sup>16</sup> wird für Östradiol die Verhältniszahl mit 1:200 angegeben. Wenngleich hier zur genaueren Fixierung der entscheidenden Verhältniszahlen noch weitere Untersuchungen notwendig erscheinen, so ist die Tatsache an sich, daß ein gewisses Verhältnis zwischen östrogenen und progestativen Stoffen für den Ablauf der Veränderungen in der Uterusschleimhaut maßgebend sind, beachtenswert. Es ist daher zu vermuten, daß innerhalb einer noch nicht genauer bekannten Streubreite, das Verhältnis dieser beiden Stoffe zueinander entscheidend ist für die normale Entwicklung des prägraviden und graviden Uterus und im letzteren Falle damit auch für den normalen Verlauf und die Erhaltung der Schwangerschaft. Damit wird es erst richtig verständlich, wie wichtig die Östrogen- oder Progesteronbehandlung der unter der Gefahr eines Abortus stehenden Schwangerschaft ist und wie bedeutungsvoll Hormonanalysen für die Beurteilung der hormonellen Schwangerschaftslage sind.

Einen Hinweis für das Zusammenwirken des Follikelhormones und des Progesterons für die Erhaltung der Schwangerschaft gibt ein Tierversuch. Beim kastrierten trächtigen Kaninchen kann das Absterben der Föten durch die gleichzeitige tägliche Gabe von 0,3 γ Östradiol und 0,5 mg Progesteron verhindert werden; dies gelingt jedoch nicht mit alleinigen täglichen Injektionen von 0,5 mg Progesteron, wohl aber mit einer Dosierung von 5 mg täglich. Letztere hohe Dosierung mag aber bereits geeignet sein, eine außerhalb des normalen Bereiches ablaufende Änderung der Hormonbildung in der Plazenta und innerhalb des Steroidstoffwechsels in den mütterlichen Nebennieren zu verursachen, so daß letztlich die notwendigen Wirkstoffe in dem notwendigen Verhältnis gebildet werden.

Auf die für die Erhaltung der Schwangerschaft wichtige Relation zwischen den Östrogenen und Progesteron wird im Anschluß an Werte, welche bei vorzeitiger Beendigung der Gravidität aus Harnanalysen gewonnen wurden, auch von Bourgarel und Ferranti<sup>5</sup> nachdrücklich hingewiesen.

Auch das Auftreten der Brunst ist bei einzelnen Tierarten von dem

\*) Östrogen : Progesteron.

Zusammenwirken der beiden Ovarialhormone abhängig, wie Versuche an kastrierten Meerschweinchen und Goldhamstern zeigten<sup>39, 18</sup>.

Gleichgerichtete Wirkungsmechanismen zeigen die beiden Ovarialhormone hinsichtlich der im Tierversuch erwiesenen Eigenschaft, den Tonus des Sympathikus herabzusetzen und jenen des Parasympathikus zu erhöhen<sup>16</sup>.

Antagonistische Beziehungen zwischen dem Follikelhormon und dem Corpus luteum-Hormon sind gleichfalls verschiedentlich bekannt geworden, wie etwa die gegensätzliche Beeinflussung der Ausbildung der vaginalen Schleimhaut (Regression der durch das Follikelhormon bewirkten Verhornung des Vaginalepithels) und der Motilität der Uterusmuskulatur, welche durch Follikelhormon gefördert und durch Progesteron gehemmt wird (Desensibilisierung gegenüber der Einwirkung des Hypophysenhinterlappenhormons). Letztere Beobachtung lief auch die Feststellung zu, daß die kleinste Menge Progesteron, welche den Uterusmuskel des Kaninchens gegenüber Oxytocin des Hypophysenhinterlappens refraktär zu machen imstande ist, zweimal so groß als die schleimhautaktivierende Wirkstoffdosis ist. Eine gegenläufige Wirkung des Progesterons zum Follikelhormon konnte auch hinsichtlich der Ausbildung des Brunstmerkmals der hypertrophierten und brennend rot gefärbten Gesäßhaut des Pavianweibchens gemacht werden<sup>22</sup>. Ferner scheint auch das Wachstum und die Ausbildung des Skelettes gegenläufig von beiden Hormonen mitgesteuert zu werden. Follikelhormon fördert die Tätigkeit der Osteoblasten und die Verknöcherung der Epiphysenfugen, während Progesteron die Proliferation der Knorpelzellen in den Epiphysen und Gelenken steigert und die Verkalkung hemmt, wodurch eine längere Erhaltung des jugendlichen Skelettcharakters bewirkt wird<sup>51</sup>.

Zur Abrundung des Bildes über die Wirkungen des Progesteron sei noch darauf hingewiesen, daß dieser Wirkstoff auch einen wesentlichen Einfluß auf die Ermöglichung und Sicherung des Eitransportes zur Tube besitzt. Versuche von *Anderes*<sup>2</sup> zeigen dies besonders eindrucksvoll: Krebs Eier (größengleich den Kanincheneiern) in die Leibeshöhle eines Kaninchens bei Abwesenheit eines Corpus luteum gebracht, lassen sich nur zu 40%, bei Einbringung während eines funktionierenden Gelbkörpers (nach vorausgegangenem Deckakt) aber zu 100% in der Tube wiederfinden. Wie entscheidend der Einfluß des Progesterons auf den Nidationsvorgang selbst ist, konnte *Watzka*<sup>62</sup> hinsichtlich der beim Hermelin nach der sommerlichen Brunst und Begattung auftretenden Nidationsverzögerung von mehreren Monaten, durch die Feststellung eines Ruhestadiums des Gelbkörpers demonstrieren.

Abschließend soll auch noch die Möglichkeit einer Androgen-Wirkung des Progesterons erwähnt werden. Junge männliche Ratten zeigen nach Progesterongaben eine Zunahme der Prostata und der Präputialdrüsen<sup>37</sup>. Gerade dieser Versuch unterstreicht auch wieder die Bedeutung der chemischen Verwandtschaft zwischen Progesteron und den Androgenen und läßt ferner einen Hinweis auf die Feststellung zu, daß auch im männlichen Organismus Pregnandiol, zum Teil in beachtlichen Mengen, als Endprodukt eines Progesteronstoffwechsels ausgeschieden wird (siehe unten).

Diese in den vorstehenden Absätzen gebrachte Darstellung des Vorkommens und der verschiedentlichen Wirkungsmechanismen des Proge-

sterons wurde deshalb etwas umfassender gebracht, um darzulegen, welche vielfältige Bedeutung dem Progesteron nach heutigen Kenntnissen bereits zugeschrieben werden darf. Es soll hiedurch auch vor Augen geführt werden, inwieweit der Versuch gemacht werden darf, Störungen verschiedener Körper- und Organfunktionen auf eine abnormale Bildung von Progesteron zurückzuführen. Zur Klärung derartiger Fragen müssen, da Progesteronbestimmungen aus dem Blut, etwa nach dem *Hooker-Forbes-Test*, einstweilen noch nicht im Sinne einer Routinemethode durchgeführt werden können, Pregnandioldiagnostikbestimmungen aus dem Harn für diagnostische und therapeutische Zwecke herangezogen werden. So können dann nach genauer Feststellung der „Hormonlage“ durch quantitative Hormonbestimmungen Fälle von Sterilität, von drohendem Abortus, von spastischer Dysmenorrhoe und der verschiedensten Folgezustände der Hyperfollikulinämie (Amenorrhoe, Metropathie, Pruritus vulvae usw.), von monophasischen Zyklen u. a. einer entsprechenden Progesteron- oder kombinierten Hormontherapie zugeführt werden\*).

#### **Pregnandioldi.**

Das Pregnandioldi wird als zum größten Teil an Glukuronsäure gebundene, wasserlösliche Substanz im Harn ausgeschieden. Es stellt im wesentlichen das hormonell unwirksame Reduktionsprodukt des Progesterons dar, dessen Doppelbindungen mit H-Atomen saturiert werden. Es werden durchschnittlich nur zirka 6—16% des im Körper gebildeten Progesterons im Harn als Pregnandioldi ausgeschieden. Auch andere Steroide wurden als Vorstufen und Quellen der Pregnandiolausscheidung gefunden. So wird Cholesterin<sup>4</sup>, wie auch zugeführtes Desoxycorticosteron<sup>12</sup> zum Teil als Pregnandioldi ausgeschieden. Im Harn sollen auch die verschiedenen Pregnandioldiisomeren zu finden sein. Insbesondere sollen auch Stoffe der Pregnangruppe in stereoisomeren Formen, hievon das Pregnanolon, im Harn ausgeschieden werden. Diese Stoffe stammen mit größter Wahrscheinlichkeit aus dem Progesteronstoffwechsel und werden zum Teil bei den Pregnandioldianalysen mitbestimmt.

Stoffe des Pregnandioldi-Komplexes finden sich vor allem im Harn der Frauen in der 2. Zyklushälfte und während der Gravidität. Aber auch außerhalb dieser beiden Phasen soll Pregnandioldi, wenn auch in sehr kleinen Mengen, im Harn vorhanden sein und es wurde ferner auch im Harn von Männern, von kastrierten Frauen und insbesondere von Patienten mit Nebennierenrinden-Hyperplasie und -Tumoren gefunden<sup>42, 36, 47</sup>. Vermittels dieser Feststellungen werden die Progesteronbildung und die Produktion verschiedener Steroide in der Nebennierenrinde als Quellen der Pregnandiolausscheidung bewiesen.

Pregnandioldi und nahverwandte Verbindungen wurden schließlich nach Hydrolyse in freier Form im Harn von: Kühen (zirka 7 mg/L), von geschlechtsreifen Bullen (26 mg/L!), von trächtigen Stuten (1 mg/L) und Schim-

\*) In therapeutischer Hinsicht sind z. B. die neuerlichen Versuche einer Progesterontherapie bei Karzinomen bemerkenswert<sup>55</sup>. Corpus luteum-Hormon wird dabei als Antagonist der Proliferationshormone (FSH und LH) und als antiproliferierend wirkendes Schutzhormon angesehen, welches sowohl die Hypophysenhormonproduktion (FSH), als auch peripher die Proliferationsvorgänge hemmt.

pansen<sup>17a, 41a</sup>, nicht aber im Harn von erwachsenen Ochsen, geschlechtsreifen Hengsten und trächtigen Schweinen gefunden.

Für den Menschen gelten folgende Normalwerte (mg/24 St.-Harn):

Männer: 0—1,5 (2 mg).

Frauen: vor der Ovulation (0—2 mg),  
nach der Ovulation: 2—5 mg,  
nach einigen weiteren Tagen: 5—10 mg,  
am 22.—24. Zyklustag: bis 12 mg (als Spitzenausscheidung);  
anschließend Rückgang auf: 5 mg und  
unmittelbar vor der Menstruation: 0 mg.

Im allgemeinen finden sich bei der wiederholten Untersuchung beträchtliche Tagesschwankungen mit dazwischenliegenden, zum Teil sehr niedrigen Werten. Die Totalsekretion pro Zyklus wird mit 40—50 mg (hiebei Schwankungen zwischen 20—80 mg) veranschlagt.

Für die Gravidität gelten folgende Richtwerte:

Wochen der Amenorrhoe	Schwankung der Ausscheidung	Mittelwerte*)
2	2—10	6
4	5—15	10
8	5—15	10
12	8—20	12
16	8—30	20
20	10—32	25
24	20—60	40
28	35—80	50
32	40—80	60
36	50—100	68
40	50—120	70

\*) mg/24 Stundenharn (Tabelle nach Sunderman-Boerner<sup>45a</sup>).

Nach unseren eigenen Erfahrungen und mittels eines weitestgehenden Reinigungs- und Trennungsvorgangs sind obige Werte um zirka 40% niedriger zu setzen.

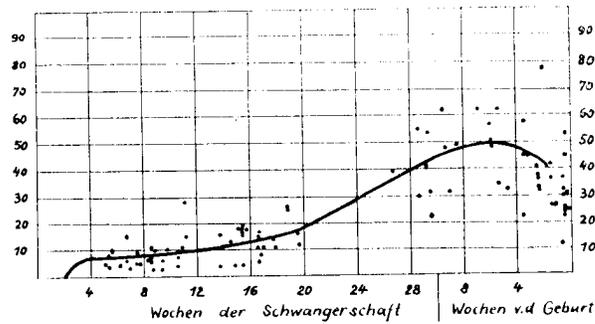
Von der Norm abweichende Werte finden sich bei: drohendem Abortus und günstig verlaufenden Frühgeburten durchschnittlich etwas unternormale, bei Spontanabortus extrem niedrige gegen 0 mg tendierende<sup>60</sup>, bei missed abortion niedrige, meist nicht mehr erfassbare Werte. Bei persistierendem Corpus luteum bleiben die Ausscheidungsmengen ungefähr auf der Höhe jener der 2. Zyklushälfte erhöht.

In Fällen von Nebennieren-Überfunktion (Nebennierenhyperplasie und -tumoren und demnach auch bei adrenal bedingtem Cushing-Syndrom\*) und virilisierendem Syndrom) werden stets beachtlich erhöhte Pregnandiolwerte gefunden<sup>17, 59, 49, 21</sup>.

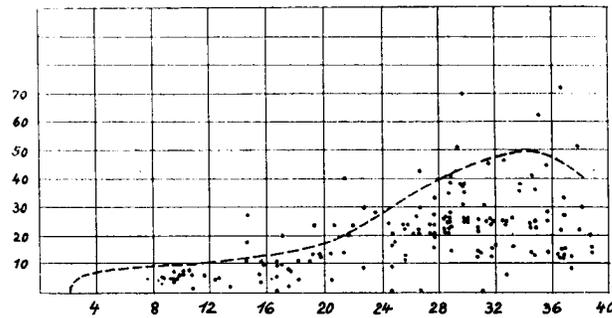
Nach operativer Entfernung von Blasenmolen konnten wir in mehreren Fällen, parallel zu einem auf beachtlicher Höhe verbleibendem Gonado-

\*) Pregnandiolbestimmungen, zugleich mit Gonadotropinbestimmungen geben hiebei, wie eigene Untersuchungen gezeigt haben, die Möglichkeit, zwischen hypophysärbedingtem und adrenalbedingtem Cushing-Syndrom zu differenzieren.

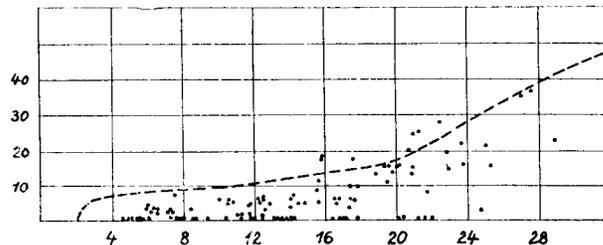
tropinspiegel (vgl. <sup>35a</sup>) einen verhältnismäßig hohen Pregnandiolgehalt im Harn (in einem Falle 30 mg/L) durch längere Zeit hindurch beobachten, ein Verhalten, welches zweifelsohne auf das Vorhandensein von Luteinzysten zurückgeführt werden kann.



Pregnanediol-Ausscheidung während der normalen Schwangerschaft.  
(Nach H. de Watteville <sup>60</sup>)



Pregnanediol-Ausscheidung bei drohendem Abortus (----- = Exkretion während der normalen Gravidität). (Nach H. de Watteville <sup>60</sup>)



Pregnanediol-Ausscheidung bei Spontan-Abortus (----- = Exkretion während der normalen Gravidität). (Nach H. de Watteville <sup>60</sup>)

Die Pregnanoliousscheidung ist unter anderem nach allgemeinen Untersuchungen

erhöht bei: normaler Gravidität,  
in der 2. Zyklushälfte,  
persistierendem Corpus luteum,  
Theca-Zelltumoren,  
Nebennieren-Hyperplasie,  
Nebennieren-Tumoren;

vermindert bei: Abortus imminens, incipiens, incompletus, spontaneus,  
Fruchttod,  
missed Abortion,  
anovulatorischem Zyklus,  
Corpus luteum-Insuffizienz.

Nach den verschiedenen, hier vorgebrachten Hinweisen auf die Progesteronbildung und Pregnanoliousscheidung, wie auch auf die physiologischen Zusammenhänge dieser Stoffe innerhalb des Hormonhaushaltes und Hormonstoffwechsels ergibt sich über den Wert und Zweck der Pregnanoliobestimmungen etwa folgendes Bild:

Quantitative Pregnanoliobestimmungen lassen Schlüsse auf die Progesteronbildung und den Progesteronstoffwechsel im Körper zu. Derartige Bestimmungen sind zusammen mit quantitativen Bestimmungen anderer Hormone (Gonadotropin, 17-Ketosteroide und Follikelhormon) wertvoll für die Beurteilung vorliegender Hypo- und Hyperfunktionszustände innersekretorischer Drüsen, einschließlich der Plazenta. Eine normale Pregnanoliousscheidung bei nichtschwangeren Frauen schließt meist bedeutendere Funktionsanomalien der Ovarien, der Hypophyse wie auch der Nebennieren aus. Mit Hilfe der Pregnanoliobestimmung kann der Funktionsablauf des Corpus luteum und die Progesteronbildung während der Schwangerschaft verfolgt werden\*). In Fällen von funktioneller Sterilität, von abnormen Uterusblutungen und von Schwangerschaftsanomalien können kombinierte Hormonbestimmungen wertvolle Hinweise für eine sonst empirisch aufgebaute Progesteron- oder sonstige Hormontherapie geben. Des weiteren ist es möglich, mit Hilfe von Pregnanoliobestimmungen die Resorptionsrate und die Dauer der Wirkung von Progesterongaben, wie auch z. B. solcher von Desoxycorticosteron, zu kontrollieren. Schließlich können auch Störungen des Stoffwechsels der Nebennierenrinde leichter beurteilt werden.

#### Zusammenfassung

Nach bisher vorliegenden Untersuchungen findet sich im Harn kein Progesteron. Es wird vielmehr im Körper unter Aufnahme von 6H-Atomen über verschiedene Zwischenstufen zum hormonell inaktiven Pregnanliol reduziert. Letzteres wird zum größten Teil an Glukuronsäure gebunden, im Harn ausgeschieden.

Die empfindlichste und daher genaueste Bestimmungsmethode für das Progesteron ist der Hooker-Forbes-Test, welcher aber wegen seiner technischen Schwierigkeiten keinesfalls als Routinetest in Frage

\*) Mehrfachbestimmungen sind hiezu notwendig, da zufolge der Schwankungen in der Pregnanliol-Ausscheidung eine einmalige Bestimmung kein verlässliches Bild geben kann.

kommt. Die Beurteilung der Progesteronbildung im tierischen und menschlichen Körper (im Ovar, in der Plazenta und in den Nebennieren) kann daher für Reihenuntersuchungen für wissenschaftliche und diagnostische Zwecke derzeit nur vermittels der Pregnandiolbestimmung im Harn erfolgen.

Für die Bestimmung des Pregnandiols liegen heute bereits eine große Zahl von Bestimmungsverfahren vor, welche zum Teil nur geringfügige Modifikationen bestehender Basis-Methoden darstellen. Insbesondere beziehen sich diese Modifikationen auf die möglichst weitgehende Erfassung der Stoffe des Pregnandiols und seiner nahverwandten Verbindungen, wie auch auf die Vermeidung von allzugroßen Verlusten bei den Reinigungsverfahren. Für die Routineanwendung erscheint uns vor allem die Wetsphalsche Methode<sup>64</sup> und jene von Huber und de Watterville<sup>61</sup> geeignet.

Bei der Beurteilung, bzw. Auswertung von Pregnandiolbestimmungen sind neben dem selbstverständlichen Vergleich zu den Normalwerten auch die vorliegenden Erkenntnisse über die Progesteronbildung und über die Wirkungsmechanismen des Progesterons heranzuziehen. Es muß dabei allerdings zugegeben werden, daß gerade auf diesen Gebieten noch viele Fragen offen sind und auch die Methodik der Erfassung dieser Ausscheidungsprodukte des Progesteronstoffwechsels noch weiter ausgebaut und differenziert werden muß.

Immerhin hat die Pregnandiolbestimmung bereits einen festen Platz innerhalb der Verwendung der quantitativen Hormonbestimmungen aus dem Harn für diagnostische Zwecke bezogen, da sie eine weitgehende Erfassung der Progesteronbildung und des Progesteronstoffwechsels ermöglicht.

Insbesondere geben die in verschiedenen Arbeiten aufgezeigten Relationsverhältnisse zwischen dem Follikelhormon und dem Progesteron und deren Auswirkungen auf das normale oder abnormale Funktionieren der davon beeinflussten Organe und Organsysteme zu denken und zeigen, wie die Beachtung dieser Feststellungen für die Beurteilung innersekretorischer Störungen zur Klärung der Diagnose und der Therapie bedeutungsvoll erscheint.

Fast stets aber sind Pregnandiolbestimmungen mit anderen Hormonbestimmungen in Beziehung zu setzen.

Nur aus der häufigen und routinemäßigen Anwendung der Mitbestimmung der Pregnandiolausscheidung und aus dem weiteren Ausbau der Methodik der Erfassung der Ausscheidungsprodukte des Progesterons, werden sowohl genauere, wie auch neue, richtungsweisende Befunde zu erwarten sein. Diese Weiterentwicklung wird noch erfolgreicher gestaltet werden können, wenn auch die Methodik der routinemäßigen Bestimmung des Progesteronspiegels in den Organen und vor allem im Blut ermöglicht und die Physiologie des Progesteronstoffwechsels noch genauer bekannt werden wird.

#### Literatur

- <sup>1</sup> H. Albers: Zbl. Gynäk. 66 (1942). — <sup>2</sup> E. Anderes: Schweiz. med. Wschr. 22 (1941). — <sup>3</sup> E. B. Astwood und G. E. S. Jones: J. of biol. Chem. 137, 397 (1941). — <sup>4</sup> K. Bloch: J. Biol. Chem. 157, 661 (1945). — <sup>5</sup> R. Bourgarel und L. Ferranti: Gynec. et Obstet. (1951), 3/2 suppl. — <sup>6</sup> A. Butenandt: Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 659 (1930). — <sup>7</sup> A. Butenandt: Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 2529 (1931). — <sup>8</sup> A. Butenandt und J. Schmidt: Ber. dtsh. chem. Ges. 67, 1901 (1934). — <sup>9</sup> C. L. Buxton

und U. Westphal: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 41, 284 (1939). — <sup>9</sup>C. Clauberg: Klin. Wschr. 2004 (1930); Zbl. Gynäk. 54, 7, 1154, 2757 (1930). — <sup>10</sup>Clauberg, Thiel und Zicker: Arch. Gynäk. 152, 61 (1933). — <sup>11</sup>G. W. Corner und W. M. Allen: Amer. J. Physiol. 88, 326 (1929). — <sup>12</sup>W. K. Cuyler, C. Ashley und E. C. Hamblen: Endocrinol. 27, 177 (1940). — <sup>13</sup>G. K. Döring und E. Schaefer: Med. Klin. 5, 148 (1952). — <sup>14</sup>J. J. Duyvené de Wit: Arch. Gynäk. 172 (1942). — <sup>15</sup>D. G. Edgar: Report of the II. Int. Congr. of Physiol. a. Pathol. of Animals. Copenhagen 1, 168 (1952). — <sup>16</sup>G. Effkemann: Arch. Gynäk. 169 (1939). — <sup>17</sup>R. H. Fischer und Ch. L. Riley: J. of Clin. Endocrinol. a. Metabol. 12, 890 (1951). — <sup>17a</sup>W. R. Fish, R. J. Dorfman und W. C. Young: J. of Biol. Chem. 143, 715 (1942). — <sup>18</sup>A. H. Frank und R. M. Fraps: Endocrinol. 37 (1945). — <sup>19</sup>T. R. Forbes: Amer. J. Obstetr. 60, 189 (1950). — <sup>20</sup>T. R. Forbes: Endocrinol. 49, 218 (1951). — <sup>21</sup>V. E. Genetis und I. P. Bronstein: J. Amer. Med. Ass. 119, 704 (1942). — <sup>22</sup>J. Gillman und H. B. Stein: Endocrinol. 28 (1941). — <sup>23</sup>V. Grünberger: Klin. Med. 10, 449 (1951). — <sup>24</sup>A. L. Haskins jun.: Endocrinol. 27, 983 (1941). — <sup>25</sup>A. L. Haskins jun.: J. Clin. Endocrinol. 65 (1941). — <sup>26</sup>Fr. Hoffmann: Zbl. Gynäk. 158 (1944). — <sup>27</sup>Fr. Hoffmann: Geburtsh. u. Frauenhk. 12, 1000 (1952). — <sup>28</sup>Fr. Hoffmann und L. v. Lám: Zbl. Gynäk. 2014 (1941). — <sup>29</sup>Fr. Hoffmann und L. v. Lám: Z. f. Gynäk. 66, 1145 (1942). — <sup>30</sup>Fr. Hoffmann und L. v. Lám: Zbl. Gynäk. 69, 43 (1947). — <sup>31</sup>Fr. Hoffmann und L. v. Lám: Zbl. Gynäk. 70, 1177 (1948). — <sup>32</sup>C. W. Hooker und T. R. Forbes: Endocrinol. 41, 158 (1947). — <sup>33</sup>C. W. Hooker und T. R. Forbes: Endocrinol. 44, 61 (1949). — <sup>34</sup>C. W. Hooker und T. R. Forbes: Endocrinol. 45, 71 (1949). — <sup>35</sup>D. Huber: Biochem. J. 41, 609 (1947). — <sup>36</sup>H. Iselstöger: Subs. medica 5 (1952). — <sup>37</sup>C. Kaufmann und U. Westphal: Klin. Wschr. 910 (1947). — <sup>37a</sup>C. Kaufmann, U. Westphal und J. Zander: Arch. Gynäk. 179, 247 (1951). — <sup>38</sup>L. J. Kitchell: Physiol. Zool. 13 (1940). — <sup>39</sup>I. Klein und K. G. Ober: Klin. Wschr. 30, 1009 (1952). — <sup>40</sup>J. A. Leygthy, H. J. Wick und B. E. Jeffries: Endocrinol. 28 (1941). — <sup>41</sup>G. F. Marrian: Biochem. J. 23, 1090 (1929). — <sup>42</sup>D. A. McGinty, L. P. Anderson und N. B. McCullough: Endocrinol. 24, 829 (1938). — <sup>43</sup>R. E. Marker: J. Amer. Chem. Soc. 61, 1287 (1939). — <sup>44</sup>Müller: Klin. Wschr. 318 (1940). — <sup>45</sup>J. A. Nissim und J. M. Robson: J. of Endocrinol. 8, 329 (1952). — <sup>46</sup>A. Obal: Klin. Monatsbl. f. Augenhk. 117, 201 (1952). — <sup>47</sup>A. D. Odell und G. F. Marrian: Biochem. J. 30, 1533 (1936). — <sup>48</sup>A. G. Olsen, H. A. Salhanick und Fr. L. Hisaw: Fed. Proc. 10, 17 (1951); Endocrinol. 51, 519 (1952). — <sup>49</sup>K. E. Paschkis, A. Cantarow und W. P. Havens: Federat. Proc. 10, 101 (1951). — <sup>50</sup>G. Pincus und W. Pearlman: Vitamines a. Hormones. Acad. Press, New York 1943, vol. I. — <sup>51</sup>B. W. Riegel, L. Hartop jun. und G. W. Kittinger: Endocrinol. 47, 311 (1950). — <sup>52</sup>J. Rogers und F. McLellan: J. Clin. Endocrinol. 11, 246 (1951). — <sup>53</sup>U. J. Salmon, S. H. Geist und A. H. Salmon: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 47, 279 (1941). — <sup>54</sup>H. J. Selye: Pharm. a. Exper. Therap. 71, 236 (1941). — <sup>55</sup>M. Silberberg und R. Silberberg: Arch. Path. 31 (1941). — <sup>56</sup>E. Somerville und F. Marrian: Biochem. J. 46, 285 (1950). — <sup>57</sup>H. Stieve: Geburts- u. Frauenhk. 693 (1949). — <sup>58</sup>Sunderman-Boerner: Normal Values in Clinical Medicine, Philadelphia-London 1950. — <sup>59</sup>N. B. Talbot, R. A. Borman, E. A. McLachlan und I. K. Wolfe: J. Clin. Endocrinol. 1, 668 (1941). — <sup>60</sup>Thiessen: Zbl. Gynäk. 74, 1468 (1952). — <sup>61</sup>E. H. Venning: J. Biol. Chem. 119, 473 (1937); 126, 595 (1938). — <sup>62</sup>E. H. Venning: Endocrinol. 39, 203 (1946). — <sup>63</sup>E. H. Venning und J. S. L. Browne: Amer. J. Physiol. 123, 209 (1938); Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 34, 792 (1936). — <sup>64</sup>E. H. Venning, P. G. Weil und J. S. L. Browne: J. Biol. Chem. Scien. Proc. 128, CVII (1939). — <sup>65</sup>H. De Wattedville: J. Clin. Endocrinol. 11, 251 (1951). — <sup>66</sup>H. De Wattedville, R. Borth und M. Gsell: J. Clin. Endocrinol. 8, 982 (1948). — <sup>67</sup>M. Watzka: Z. mikrosk. Forsch. 48 (1940). — <sup>68</sup>U. Westphal: Z. physiol. Chem. 273 (1942). — <sup>69</sup>U. Westphal: Naturw. 29, 782 (1941). — <sup>70</sup>U. Westphal: Hoppe Seyler's Z. f. physiol. Chem. 281, 14 (1944). — <sup>71</sup>M. X. Zarrow, F. L. Hisaw und F. Bryans: Endocrinol. 46, 403 (1950). — <sup>72</sup>M. X. Zarrow und G. M. Neher: J. of Clin. Endocrinol. a. Metabol. 13, 203 (1953).

# Wiener Medizinische Wochenschrift

Separatabdruck aus 103. Jahrg., 1953, Nr. 33/34 (S. 611—613)

Nachdruck verboten

Verlagsgesellschaft

SANABO

Wien VII, Anton Scherffg. 7

Aus dem Hormonanalytischen Laboratorium Sanabo-Wien (Leitung: Dr. H. Iselstöger) und dem Gottfried von Preyer'schen Kinderspital der Stadt Wien (Vorstand: Primarius Dr. K. Eberle)

## Zur Bedeutung der quantitativen Hormonanalyse in der Kinderheilkunde

Von H. Iselstöger und A. Rett

Nachdem sich im Laufe der letzten Jahre die quantitativen Hormonanalysen in steigendem Maße als wertvolle Stütze für die Diagnose primärer und sekundärer Störungen innersekretorischer Drüsen erwiesen haben und für die Lenkung und Kontrolle der Hormontherapie bei Erwachsenen immer mehr Anwendung fanden, versuchen wir seit einiger Zeit, derartige Bestimmungen für gleiche Zwecke in der Kinderheilkunde heranzuziehen.

Begreiflicherweise stellen sich diesem Vorhaben einige Schwierigkeiten entgegen. Erstens sind derartige Untersuchungen, beziehungsweise Bestimmungen bei Kindern noch in geringer Zahl durchgeführt worden. Es fehlt hier also noch die gewohnte Sicherheit in der Beurteilung der Ergebnisse, wodurch der Vergleich zu normalen und gesunden Individuen naturgemäß etwas schwierig ist. Zweitens liegen die Hormonwerte bei Jugendlichen erfahrungsgemäß sehr niedrig, so daß nur genaueste Arbeit und die Heranziehung erprobter und eingefahrener Routinemethoden verlässliche Werte gewährleisten. Demgegenüber bietet sich aber auch ein Vorteil bei der Hormonbestimmung im Harn von Kindern gegenüber solchen bei Erwachsenen. Normale, physiologisch bedingte Tagesschwankungen treten bei Kindern im allgemeinen wesentlich seltener in Erscheinung, und so können bereits kleinere Abweichungen von den normalen Werten als weit bedeutungsvoller betrachtet werden, als solche bei Erwachsenen. Bei letzteren können nur signifikante Wertänderungen ins Kalkül gezogen werden, das heißt solche, die außerhalb der normalen Streubreiten für die einzelnen physiologischen Normalzustände, wie zum Beispiel Menstruationszyklus, Klimakterium usw., gelegen sind.

Die Hormontherapie bei Kindern und Jugendlichen darf nur unter besonderer Vorsicht und nach reiflicher Überlegung durchgeführt werden. Hier ist es besonders schwierig, den jugendlichen Organismus mit seinem gestörten innersekretorischen Geschehen und dessen Auswirkungen auf die psycho-somatische Entwicklung zu einem normalen Verhalten zu bringen. Die beim Erwachsenen vielfach nur symptomatische Hormontherapie müßte deshalb beim Kind stets eine kausale sein. Und für diesen Zweck, das heißt für eine richtig gewählte und dosierte, gezielte Hormontherapie erscheint uns die quantitative Hormonanalyse unerläßliche Voraussetzung.

Die im Rahmen unserer Untersuchungen durchgeführten quantitativen Hormonanalysen wurden aus dem Harn erstellt. Bestimmungen aus dem Blut kommen bei Kindern kaum in Betracht, da neben vielen, rein technischen Schwierigkeiten der Erfassung und Testung kleinster Hormonmengen auch die Gewinnung kleinerer Blutmengen bei Kindern wesentlich größere Schwierigkeiten als bei Erwachsenen bereitet.

Als Ausgangsmaterial wurde grundsätzlich die 24-Stunden-Harnmenge verwendet. In einzelnen Fällen war es notwendig, die 48-Stunden-Menge zu fordern, da besonders bei Kleinkindern die Harnmengen so gering sein können, daß bei der notwendigen Aufteilung des Untersuchungsmaterials für die einzelnen getrennten Bestimmungen leicht Materialmangel auftritt. Es ist sehr wichtig, daß die Sammlung des Harns mit besonderer Gewissenhaftigkeit und Sorgfalt erfolgt, da nur die gesamte Harnmenge verläßliche und richtige Werte berechnen läßt.

Die nachstehend genannten Angaben über den Hormongehalt der Harns von Kindern wurden mittels erprobter Routinemethoden gewonnen: Die 17-Ketosteroide mit der Methode Zimmerman, das Follikelhormon mit der Vaginalabstrichmethode an der kastrierten Ratte nach Allen-Doisy und schließlich das Gonadotropin im quantitativen Galli-Mainini-Test.

Unsere klinischen Untersuchungen gingen in zwei Richtungen: Erstens wurde versucht, bei eklatanten Störungen innerhalb des innersekretorischen Systems diese an Hand der quantitativen Hormonbestimmungen zu bestätigen, ihren Ursprungsort festzustellen, beziehungsweise das Endokrinium als Ursache einer Erkrankung auszuschließen. Zweitens versuchten wir, bei verschiedenen, uns häufiger zur Verfügung stehenden Krankheitsbildern zerebral-vegetativer Genese gewisse Gesetzmäßigkeiten, beziehungsweise Übereinstimmungen in den Hormonwerten zu finden, in der Hoffnung, daß sich daraus eventuell diagnostische und therapeutische Möglichkeiten ergeben könnten.

- 3 -

Tabelle 1. Normalwerte

	17-Ketosteroide	Follikelhormon	Gonadotropin
1—5 Jahre	1—2 mg		
5—10 Jahre	2—4 mg		
10—15 Jahre	4—9 mg		
1—10 Jahre ♂ ♀		unter 80 i. E.	
10—15 Jahre ♂ ♀		unter 80 i. E.	
10—15 Jahre ♀		unter 100 i. E.	
vor der Menarche		bis 150 i. E.	
1—12 Jahre vor Pubertät			2—5 i. E.
besonders bei ♀			bis 10 i. E.

## Gruppe 1:

A. H., ein 11jähriges Mädchen, kam wegen rascher Gewichtszunahme in unsere Ambulanz. Die ausgeprägte Stammfettsucht und ein typisches Vollmondgesicht ließen uns den Verdacht auf Morbus Cushing erheben. Außer den beiden eben angeführten Veränderungen ließen sich jedoch keine weiteren Cushing-Symptome nachweisen, RR normal, keine Polyglobulie, keine Striae. Im Hormonspiegel war die 17-Ketosteroidausscheidung mit 5.9 mg normal, auch die Follikelhormonwerte mit 100 I. E. und die Gonadotropinproduktion mit Werten unter 5 I. E. liegen im Bereich der Norm. Bei einer neuerlichen Untersuchung, die ein Jahr später erfolgte, war die 17-Ketosteroidausscheidung auf 28.5 mg angestiegen, Follikelhormon auf 140 I. E. erhöht, hingegen das Gonadotropin gegenüber dem Vorjahr unverändert. Der Blutdruck zeigte eine Erhöhung auf 140/80, im roten Blutbild machte sich eine leichte Polyglobulie bemerkbar, dagegen waren noch keine Striae festzustellen. Die Diagnose nebennierenbedingter Morbus Cushing konnte auf Grund des nunmehrigen klinischen Gesamtbildes mit gewisser Sicherheit gestellt werden.

P. G., ein 7jähriger Knabe, kam mit der Diagnose Verdacht auf hypophysären Zwergwuchs in unsere Beobachtung. Zu den hierfür typischen körperlichen Symptomen kam ein Hormonspiegel, der mit 1.13 mg 17-Ketosteroiden, unter 80 I. E. F. H., und unter 2 I. E. Gonadotropin eine deutliche Verringerung der Hormonproduktion zeigte. Nach Implantation einer Kalbshypophyse (Vorderlappen) konnte das Wachstum des Kindes vorübergehend angeregt werden, wobei nach 6 Wochen die Hormonwerte auf 2.9 mg (unter 80 I. E. F. H. gleichbleibend) und unter 5 I. E. Gonadotropin angestiegen war. Eine neuerliche Implantation, 6 Monate nach der ersten, zeigte praktisch keinen Effekt auf das Wachstum, jedoch neuerdings eine Steigerung (wenn auch geringgradiger Natur) der Hormonwerte in bezug auf die ursprüngliche Situation.

H. R., ein 6jähriger Knabe mit Kryptorchismus zeigte eine Verminderung der 17-Ketosteroidausscheidung auf 1.1 mg, normale F. H.-Werte unter 80 I. E. und ließ Gonadotropin unter 2 I. E. nachweisen.

Neben diesen, mit Sicherheit festgestellten endokrinen Erkrankungen sei erwähnt, daß wir einem 12jährigen Knaben mit Osteopsathyrosis eine Erhöhung der 17-Ketosteroidausscheidung auf 23.9 mg nachweisen konnten. F. H. und Gonadotropin hielten sich im Bereich der

— 4 —

Norm. Für diesen eigentümlichen Befund konnten wir bis jetzt keine Erklärung finden, möchten jedoch dazu bemerken, daß bei dem Knaben die Verhältnisse im Bereich des Mineralhaushaltes, besonders Kalzium, Kalium und Phosphor, als absolut normal anzusprechen waren.

#### Gruppe 2:

Eine Beobachtung, für die wir bis jetzt noch keine tragbare Erklärung finden konnten, machten wir bei den Hormonanalysen mongoloider Kinder.

Es wurden insgesamt 31 Patienten untersucht, von denen 25 Knaben und 6 Mädchen waren. Bei 18 Knaben über dem 14. Lebensjahr zeigte sich eine in fast allen Fällen deutliche Erhöhung der Follikelhormonausscheidung, wobei die Werte an der oberen Grenze der Norm lagen, beziehungsweise diese überschritten. In einem Fall, es handelte sich um den 14jährigen G. P., war die Follikelhormonausscheidung auf 700 I. E. angestiegen. Unter dem 4. Lebensjahr und bei allen weiblichen Mongoloiden waren die F.H.-Werte praktisch normal. Hier, in dieser Altersstufe, fanden wir auch normale 17-Ketosteroid- und Gonadotropinverhältnisse. In Fällen mit Erhöhung des F.H.-Spiegels konnte meist auch eine Vermehrung der 17-Ketosteroid-Rate bemerkt werden, während Gonadotropin auch hier keine Verschiebungen zeigte. Die Zahl der untersuchten Fälle ist hier noch zu gering, um endgültige Schlüsse zu gestatten. Inwieweit sich ein Zusammenhang mit der in letzter Zeit immer wieder betonten ovariellen Insuffizienz der Mütter von Mongoloiden ergibt, kann vorerst nicht beurteilt werden.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die vegetativen Vorgänge bei der klinischen Epilepsie haben wir auch an 20 Patienten quantitative Hormonanalysen angestellt. Wir haben hier besonderes Augenmerk auf die Verhältnisse in der 17-Ketosteroidausscheidung gelegt, weil wir, angeregt durch günstige therapeutische Erfahrungen mit Desoxycorticosteron, die Nebennierenrinde in den Mittelpunkt unserer pathogenetischen Betrachtungsweise der kindlichen Epilepsie stellten (Rett). In 10 Fällen haben wir auch eine deutliche Unterwertigkeit in der 17-Ketosteroidausscheidung gefunden. Dreimal lagen die Werte an der unteren Grenze der Norm, bei 7 Kindern, die allerdings nur kleine Anfälle boten, innerhalb der normalen Streuungsbreite. Nach Injektion von Desoxycorticosteron (Percorten) konnte in der Mehrzahl der Fälle Anfallsfreiheit erreicht werden. Neuerliche Kontrollen des Thorn-Testes und der 17-Ketosteroide ergaben nun praktisch normale Werte, die jedoch mit Nachlassen der Depotwirkung des Percortens in einigen Fällen auf die ursprüngliche Situation zurückkehrten.

— 5 —

Die Erhöhung der 17-Ketosteroidausscheidungsrate, die wir nach Percorten - Injektion bei unseren kindlichen Epileptikern feststellen konnten, steht allerdings im Widerspruch zu den Verhältnissen beim Erwachsenen, wo ein ähnlicher Effekt bisher nicht nachgewiesen werden konnte. Nach diesen durch die quantitative Hormonanalyse gefundenen Ergebnissen glauben wir deshalb mit Sicherheit annehmen zu können, daß zwischen der Funktionstüchtigkeit, beziehungsweise Untüchtigkeit der Nebennierenrinde, den eosinophilen Leukozyten und dem Anfallsgeschehen enge Zusammenhänge bestehen.

Als letzte Krankheitsgruppe erschien uns das Bild der F e t t s u c h t des „Pseudo-Fröhlichs“ einer grundsätzlichen hormonellen Untersuchung wert. Wir haben insgesamt 12 Kinder (10 Knaben und 2 Mädchen), die unter der Diagnose Dystrophia adiposogenitalis „Fröhlich“ in unser Spital kamen, untersucht, und können uns nur der Meinung Z w e y m ü l l e r s anschließen, der die Dystrophia adiposogenitalis „Fröhlich“ als sehr selten bezeichnet. In allen unseren Fällen konnte die Hormonuntersuchung den Ausschluß der obigen Diagnose bringen. Allerdings lagen die Werte der Gonadotropin- und 17-Ketosteroidausscheidung sämtlich an der unteren Grenze der Norm. Die F.H.-Produktion erschien uns nicht von der Norm verschoben. Diese Reduktion der Hormonwerte führte uns zu der Annahme, daß auch beim sogenannten „Pseudo-Fröhlich“ eine wenn auch nur geringgradige hypophysäre Insuffizienz primär oder sekundär vorhanden sein könnte. Die Tatsache, daß diese Kinder in allen vegetativen Belastungsproben eine gewisse Regulationsstarre zeigen, beweist, im Zusammenhang mit den Ergebnissen der hormonellen Untersuchungen das Vorhandensein einer dienzephal-hypophysären Dysorientierung, durch die es exogenen Faktoren ermöglicht wird, exzessive Gewichtszunahme hervorzurufen, ohne daß es jedoch zum Vollbild der Dystrophia adiposogenitalis kommt.

Am Schlusse unserer Ausführungen sei betont, daß die aus der quantitativen Hormonanalyse gewonnenen Ergebnisse nur im engsten Zusammenhang mit dem übrigen klinischen Bild beurteilt werden dürfen. In unseren Fällen aus den Hormonwerten allein definitive diagnostische Schlüsse ziehen zu wollen, erscheint uns verfehlt. Wir sind uns auch bewußt, daß die vorliegenden Ergebnisse nicht unbedingt alle wirklichen Zusammenhänge aufzuklären vermögen. Es ist vielmehr so, daß Zusammenhänge bestehen können. Aus diesem Grund haben wir versucht, die Aufmerksamkeit auf die quantitativen Hormonanalysen zu lenken, wobei wir hoffen, daß ausgedehntere Untersuchungen tiefere Einblicke in das zweifellos sehr komplizierte Geschehen vegetativ-endokriner Störungen bringen mögen.

— 6 —

### Zusammenfassung.

Die quantitativen Hormonanalysen sind für die Diagnose endokriner Störungen im Kindesalter von ausschlaggebender Bedeutung. So können Morbus Cushing, Kryptorchismus und andere hormonelle Fehlsteuerungen aus der komplexen Betrachtungsweise von klinischem Bild und Hormonuntersuchungen diagnostiziert, beziehungsweise ausgeschlossen werden. Bei gewissen Krankheitsgruppen, wie Epilepsie, Mongolismus und Fettsucht, konnten signifikante Wertänderungen innerhalb einzelner Hormonfraktionen gefunden werden. So war bei einer Reihe von kindlichen Epileptikern eine Verminderung der 17-Ketosteroidausscheidung und bei mongoloiden Knaben eine Erhöhung der Follikelhormonproduktion nachzuweisen. Mit Hilfe der quantitativen Hormonanalysen konnten auch die Effekte der gezielten Hormontherapie beobachtet werden.

\*

**Literatur.** Allen-Doisy: Zit. bei H. Iselstöger. — Galli-Mainini: Zit. bei H. Iselstöger. — H. Iselstöger: Über Methodik und Wert quantitativer Hormonbestimmungen. *Subsidia medica* 1952, Nr. 5 und 6; 1953, Nr. 1. — Rett: Die Adrenalinbelastung in der Diagnose vegetativer Funktionsstörungen im Kindesalter. *Österr. Zschr. für Kinderheilk. und Kinderfürsorge* 1953, 2. — Rett: Über Eosinophilie und vegetative Regulationsstörungen bei einem Fall von postenzephalitischer Epilepsie. *Helvetica paediatrica acta* 1952, Vol. 17, Fasc. 3. — Thorn: Diagnosis of adrenal insufficiency. *Acta endocrin.* 1949. — Zimmermann: Zit. bei Iselstöger. — Zweymüller: Zit. bei Iselstöger.

Approved For Release 2008/04/07 : CIA-RDP80-00810A006500200007-4

## **SUBSIDIA MEDICA**

ZEITSCHRIFT FÜR ARZNEIMITTEL THERAPIE  
UND MEDIZINISCH-TECHNISCHE  
NEUERUNGEN

SONDERABDRUCK AUS HEFT 1 / FEBRUAR 1953

*Verlag Brüder Hollinek. Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck verboten.*

### **ÜBER METHODIK UND WERT QUANTITATIVER HORMONBESTIMMUNGEN**

#### **III. Östrogene**

Von Heinrich Iselstöger

(Hormonanalytisches Laboratorium, Sanabo-Wien)

VERLAG BRÜDER HOLLINEK · WIEN

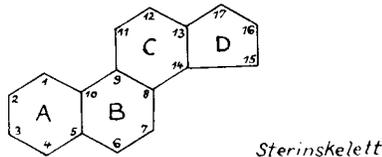
Approved For Release 2008/04/07 : CIA-RDP80-00810A006500200007-4

## ÜBER METHODIK UND WERT QUANTITATIVER HORMONBESTIMMUNGEN

### III. Östrogene

Von Heinrich Iselstöger  
(Hormonanalytisches Laboratorium, Sanabo-Wien)

Unter den Steroidhormonen der Keimdrüsen finden sich neben den sogenannten androgenen und gestagenen, die östrogenen Wirkstoffe. Die nahe chemische Verwandtschaft aller dieser Hormone findet in dem gemeinsamen Grundskelett des Cyclopentano-phenantrenring („Sterinskelett“) seinen Ausdruck. Die Östrogene haben gegenüber den anderen beiden Gruppen den durch drei Doppelbindungen charakterisierten Ring A und eine einzige Methylgruppe bei C<sub>13</sub> und die physiologische Wirkung der Brunsterregung (Oestrus) bei Säugetieren (z. B. Nagetieren) gemeinsam.



*Sterinskelett*

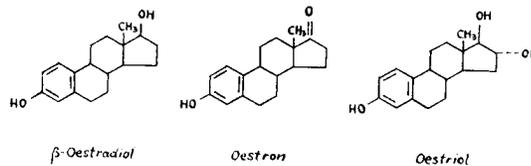
Die weitgehend erfolgte Klärung der vielfältigen und zum Teil tiefgreifenden Einwirkungen der Östrogene auf die verschiedenen Abläufe der Körper- und Organfunktionen hatte es mit sich gebracht, daß diese Stoffe in einem fast ungeahnten Ausmaß in die moderne Therapie Eingang gefunden haben. Zahllose therapeutische Anwendungsmöglichkeiten, nicht nur bei innersekretorischen Erkrankungen, wurden eröffnet. Im Zusammenhang mit diesen Behandlungsmethoden war auch das Interesse für quantitative Hormonbestimmungen dieser Hormongruppe für die Erkennung der ursächlichen Zusammenhänge und zur Erleichterung der Diagnose und Lenkung der Therapie begründet.

Als Bildungsstätten der Östrogene sind in erster Linie die Ovarien (Granulosa-, Thecazellen, Zellen des Corpus luteum), ferner die Plazenta, die Nebennierenrinde (letzlich Bildungsstätte sämtlicher Steroidhormone) und die Testes (Sertolische Zellen) zu nennen. Zuzufolge der beiden letztgenannten Bildungsorte ist das Vorhandensein von Östrogenen im männlichen Organismus erklärlich. Die genannten Wirkstoffe finden sich im Blut, Harn, in der Galle, in den Faeces und in kleinen und kleinsten Mengen in vielen Körperorganen und -geweben. Naturgemäß ist das Vorkommen im weiblichen Organismus mengenmäßig weit über jenem im männlichen gelegen.

Unter den natürlichen Östrogenen des menschlichen Organismus wird als Hauptbildungsprodukt das  $\beta$ -Östradiol betrachtet.

Dieses wird im Körper zu den biologisch weniger aktiven Oxydationsprodukten Ostron und Ostriol um- und abgebaut. Im Harn werden sie in

verschiedenen Mengenverhältnissen, zum Teil in freier, zum Teil in gebundener Form als wasserlösliche Sulfate (Ostron), Glukuronate (Ostradiol) und nur zu einem Teil in biologisch inaktiver Form (ähnliches Vorkommen im Blut) ausgeschieden. Im geschlechtsreifen weiblichen Organismus finden sich die Östrogene entsprechend dem Funktionszyklus der Ovarien, in



zyklisch schwankenden Mengen im Blut und im Harn. Da die Mengen außerhalb der Gravidität geringer sind und insbesondere beim Manne nur in bescheidenem Ausmaß auftreten, ist die routinemäßige, quantitative Erfassung und Bestimmung der Östrogene aus dem Blut schwer durchzuführen; ihre Bestimmung aus dem Harn hingegen ist zufolge der leicht zu beschaffenden Untersuchungsmengen möglich.

Die chemische Eliminierung der Östrogene aus dem Harn erfolgt kurz skizziert in folgender Weise: Zur Gewinnung der Gesamtöstrogene wird der Harn mit Salzsäure hydrolisiert und entsprechend der Löslichkeit dieser Wirkstoffe mit Äther, Benzol u. a. extrahiert. Nach Reinigung des Extraktes von sauren Verunreinigungen mittels Sodalösung, werden die phenolischen Steroide durch Ausschütteln mit Natronlauge in diese übergeführt und so von den übrigen ketonischen und nichtketonischen Hormonen und Kortikoiden getrennt. Nach Ansäuern auf ein pH 2—3 wird neuerlich mit Äther extrahiert und nach Verdampfen desselben der Rückstand zur biologischen Testung in Sesamöl gelöst.

Die getrennte Erfassung der drei Harnöstrogene ist möglich (Pincus, 1945). Das Ostron wird als 17-Ketosteroid durch das Girard-Reagenz-T von den nichtketonischen Phenolen, Ostradiol und Ostriol, abgeschieden und die beiden letztgenannten durch die Löslichkeit des letzteren in 0,3 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  voneinander getrennt und einzeln der biologischen Testung zugeführt\*).

Zur quantitativen Bestimmung der Östrogene wird heute für Routineuntersuchungen in erster Linie die biologische Methode des Vaginalabstriches nach Allen-Doisy verwendet (Burn, 1950). Die hierfür verwendeten kastrierten Mäuse und Ratten reagieren bereits auf kleinste Dosen ( $\gamma$ ) mit Brunsterscheinungen, welche durch das Auftreten des sogenannten Schollenstadiums im Vaginalabstrich leicht und einwandfrei festgestellt werden können. Wichtig ist hierfür die Anlegung einer Dosis-Wirkung-Eichkurve für die verwendeten Tierstämme. Es ist nicht möglich die Kurve eines anderen Laboratoriums zu verwenden, da sich bekanntermaßen Unterschiede in der Reaktionsbereitschaft der einzelnen Ratten- und Mäusestämme aufzeigen ließen und es ist selbst notwendig, die Überprüfung der eigenen Tierbestände in diesem Sinne von Zeit zu Zeit durchzuführen. Nur so können Fehlbestimmungen vermieden werden. Die aus dem Harnextrakt erhaltene Hormonfraktion wird jeweils in 0,2 ccm Sesamöl subkutan den Versuchstieren injiziert. Die Ergebnisse müssen auf die mittels

\*) Vergl. auch Trennungsv erfahren nach Cohen und Marrian, 1934.

Reinhormonen erstellte Eichkurve bezogen und können so bei Verwendung von Ostron als Eichsubstanz in internationalen Einheiten (0,1  $\gamma$  Ostron = 1 int. E.) angegeben werden. Die Angaben in Mäuse- und Ratteneinheiten sind aus den oben angeführten Gründen ungeeignet.

Andere biologische Tests, so etwa der Uteruswachstumstest an der kastrierten Ratte (Bülbring und Burn, 1935), sind als Labormethode weniger geeignet.

Eine genaue quantitative Festlegung der einzelnen Anteile der verschiedenen Harnöstrogene, begegnet bei Routineuntersuchungen gewissen Schwierigkeiten. Die zur Verfügung stehende Untersuchungsmenge (24-Stunden-Harn) gestattet nicht leicht die oben angedeutete Aufspaltung in die einzelnen Östrogenfraktionen; die Wirkstoffmengen sind im allgemeinen zu gering und gewisse Verluste bei der chemischen Präparation nicht auszuschließen. Letztlich würden, von besonderen Fällen abgesehen, die Versuchsergebnisse schwer zu deuten sein. Noch liegen zu wenig Vergleichswerte für die richtige Beurteilung der gefundenen Mengenverhältnisse der drei östrogenen Wirkstoffe vor. Auch hat man bis jetzt keine klare Vorstellung darüber, welchen physiologischen Wert man den im Körper stattfindenden Umwandlungsprozessen (z. B. Ostradiol-Ostron-Ostriol) zusprechen kann. Man findet somit im allgemeinen sein Auslangen durch die quantitative Bestimmung der Gesamtöstrogene des Harnes und der festgelegten Beziehung der erhaltenen Werte auf internationale (Ostron-) Einheiten.

Die chemischen Tests für Östrogene sind meist nur für Reinsubstanzen gut verwendbar, für Harnöstrogene aber weniger geeignet. Die chemischen Bestimmungsverfahren zeigen eine geringere Empfindlichkeit als die biologischen Methoden und sind daher schon aus diesem Grunde für die Untersuchung von Normalharn mit geringen Östrogengehalt wenig geeignet. Meist handelt es sich hierbei um Farbreaktionen, wobei die Eliminierung dabei störend auftretender Farbwerte verschiedener Harnchromogene gewissen Schwierigkeiten begegnet und so die Ergebnisse unsicher werden.

Von den chemischen Testmethoden sei auf den Kobertest hingewiesen (Kober, 1931). Hierbei geben die östrogenen Wirkstoffe mit Phenolsulfonsäure und Schwefelsäure erhitzt, nach Verdünnung mit H<sub>2</sub>O charakteristische Rotfärbungen, welche kolorimetrisch gemessen werden können. Die durch nichtöstrogene Stoffe verursachte Braunfärbung kann durch Zerstörung der durch die Östrogene hervorgerufenen Farbentwicklung durch längeres Erhitzen auf 100° eliminiert werden und der neuerlich erstellte Melzwert von dem vorher bestimmten Gesamtwert in Abzug gebracht werden. Die so gewonnene Differenz bezieht sich sodann auf die Harnöstrogene. (Vergl. Marrian, 1948).

Die Zimmermannsche-Farbreaktion zur Bestimmung der 17-Ketosteroide (Zimmermann 1951) mit m-Dinitrobenzol in alkalischer Lösung, läßt prinzipiell die gesonderte Bestimmung des Ostron zu. Jedoch bewegen sich die Harnöstronmengen vielfach in so niedrigem Bereich, so daß auch hier dieser Möglichkeit der quantitativen Erfassung des Ostrons praktisch gewisse Schwierigkeiten entgegenstehen. Ähnliches gilt auch z. B. für die von C. Bachmann (1939) für die Ostriolbestimmung entwickelte chemische Bestimmungsmethode. Hier treten in Reaktion mit Na-

paratoluolsulfonat in Phosphorsäure beständige, kolorimetrierbare, violett-rosa Färbungen auf.

Soweit einige kurze Hinweise über quantitative Bestimmungsverfahren für Östrogene.

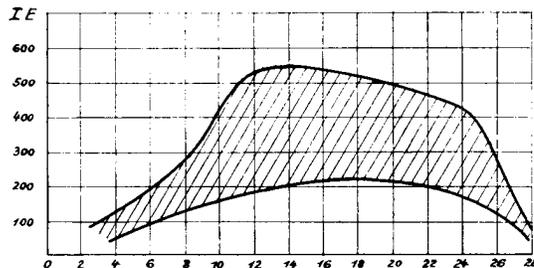
Zur richtigen Beurteilung der Bedeutung des Östrogenhaushaltes für den normalen und krankhaften Ablauf der Körper- und Organfunktionen und der damit in Zusammenhang stehenden richtigen Beurteilung von Östrogenbestimmungen ist es notwendig, sich wenigstens in kurzen Umrissen die Physiologie der Östrogene und die Werte der normalen Ausscheidungsraten derselben zu vergegenwärtigen. Es ist verständlich, daß bei dieser Betrachtungsweise der weibliche Organismus betont in den Vordergrund gerückt wird, wie sich ja auch der Großteil der Therapie mit Östrogenen auf die durch hormonelle Dysregulation hervorgerufenen Erkrankungen der Frau bezieht. Gerade die so vielfältig angewendete Hormontherapie und die meist angewendete hohe Dosierung wie auch verschieden wirksame Applikationsformen derselben, nötigen hinsichtlich der verschiedenartigen und zum Teil sehr wirkungsvollen Einflußnahme der Östrogene auf viele Körperfunktionen zu einer klaren diagnostischen Beurteilung des Östrogenhaushaltes. Zu diesem Zwecke ist in der Frauenheilkunde neben der Kontrolle des Vaginalabstriches (Smear nach Papanicolaou), neben der histologischen Untersuchung des Endometriums (nach Strickkurettag) die quantitative Bestimmung der Östrogene aus dem 24-Stunden-Harn von besonderem Wert. Beim Manne gewinnt begreiflicherweise letztere Methode durch den Wegfall anderer Kontrollmöglichkeiten des Östrogenhaushaltes besondere Bedeutung.

Die Östrogene wirken in erster Linie auf die Entwicklung und Funktion des Genitaltraktes und die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale der Frau. Soweit hier Störungen vorliegen, lassen sie sich größtenteils auf die abnormale Produktion der Östrogene und (oder) des Progesterons zurückführen. Unter der Einwirkung des Follikelstimulierenden-Hormon (FSH) des Hypophysenvorderlappens (HVL) kommt es zu einer Förderung der Bildung und des Wachstums der Ovarialfollikel und damit zu einer Steigerung der Bildung der Östrogene im Ovar. Dieser Vorgang bahnt sich schon während der Entwicklung in der Jugendzeit an. Hier steigt allmählich der Östrogenspiegel im Blut und Harn. Erreicht der Östrogenspiegel eine gewisse Höhe, kommt es zur Umschaltung der Hypophysenfunktion, indem nunmehr die Ausschüttung des FSH gehemmt und jene des in der Hypophyse gestapelten Luteinisierung-Hormon (LH) ausgelöst wird. Hiemit wird der Ovarialzyklus (Follikelreifung-Ovulation-Corpus luteumbildung) ermöglicht und reguliert. Der Beginn der normalen, zyklischen Geschlechtsfunktion wird somit durch die Erreichung einer gewissen Östrogenproduktion im Ovar ausgelöst. Allfällige zunächst noch manchmal auftretende Regelschwierigkeiten normalisieren sich mehr oder minder rasch zum normalen Zyklusablauf. Auch das Ende der Fortpflanzungsperiode der Frau, läßt sich mit der Minderung der Funktionstüchtigkeit des Ovars und der damit verbundenen Erniedrigung des Östrogenspiegels, der dann im entscheidenden Zeitpunkt (Intermenstruum) quantitativ nicht mehr hinreicht, den Umschaltvorgang in der Hypophyse (Hemmung des FSH und Förderung der LH-Ausschüttung) auslösen, in Zusammenhang bringen. Die hohen Ausscheidungsraten an FSH sind hier, bei starker Minderung des Östrogen-

spiegels im Harn, bezeichnend. Ähnliche Verhältnisse ergeben sich nach Kastration.

Bemerkenswert ist, daß in vielen Fällen des Präklimakteriums eine vorübergehende, stärkere Östrogenproduktion und -ausscheidung, bei Minderung der Ausschüttung der gonadotropen Hormone des HVL zu beobachten ist, welcher Umstand vielfach die Ursache von Regelunstimigkeiten in diesem Lebensabschnitt darstellt. Zondek nannte diese Zeitspanne die polyfollikuline Phase. Anschließend folgt dann als Übergang die oligofollikuline Phase, mit einer Minderung des Östrogenspiegels, an die sich schließlich die polygonadotrope Periode, mit stark gesteigerter FSH-Ausschüttung und äußerst niedriger Östrogenbildung anreicht. Letztgenannter Zeitabschnitt bringt auch die meisten klimakterischen Störungen mit sich.

Im Menstruationszyklus zeigt die Ausscheidung der Östrogene zur Zeit des Intermenstrums einen Höhepunkt und sinkt dann, gelegentlich einen zweiten, wenn auch meist niedrigeren Ausscheidungsgipfel in der prämenstruellen Phase erreichend, zur Zeit des Menstruationseintrittes steil ab. Diese Beobachtung wird damit in Zusammenhang gebracht, daß das in der zweiten Zyklusphase auftretende Progesteron eine stärkere Inaktivierung der Östrogene im Körper (Leber) verhindert und eine Um- bildung zu Ostriol erleichtert.



Ausscheidung der Östrogene während des Menstruationszyklus

Während der Schwangerschaft wird zunächst die Östrogenproduktion noch allein durch Bildung von seiten des Corpus luteum bestritten. In zunehmendem Maße werden jedoch immer größere Mengen an Östrogenen in der Plazenta gebildet. Blut- und Harnspiegel steigen ständig bis zum Ende der Schwangerschaft.

Eine Bestimmung der Harnöstrogene zum Zwecke des Schwangerschaftsnachweises wie sie Richardson (1951) empfiehlt (Nachweis des freien Östrons im Harn durch eine Farbreaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin [Braunfärbung]), hat sich keinesfalls als zuverlässig erwiesen. Zahlreiche Nachuntersuchungen lassen die Sicherheitsrate dieses Testes als zu gering erscheinen (60—70%). Dies ist auch aus theoretischen Erwägungen heraus zu erwarten. Der Östrogenspiegel steigt in der jungen Gravidität zunächst nur langsam an und bewegt sich dabei in Wertbereichen, die als Gipfelausscheidungen während des normalen Ovarialzyklus, oder selbst bei den etwas höheren Werten während der polyfollikulinen Phase im Präklimakterium zu finden sind.

Die Bildungsmöglichkeit der Östrogene durch die Nebennierenrinde, bei Mann und Frau („3. Gonade“) und, wenn auch im bescheidenen Ausmaß, von seiten der Testes beim Manne, muß jedenfalls stets auch bei der Beurteilung von endokrinen Störungen in Betracht gezogen werden. Beim Menschen wird wohl nur eine sehr niedrige Beitragsquote zur Östrogenbildung von Seiten der Testes (Sertolische Zellen) veranschlagt.

Das prinzipielle Vorkommen von Östrogenen in den Testes, mag im Sinne einer Bisexualität des Menschen nicht verwunderlich erscheinen und wird durch Beispiele des erhöhten Vorkommens dieser Wirkstoffe bei Tieren, unterstrichen. Bekanntlich finden sich gerade im Hoden der Zuchthengste enorm hohe Mengen von Östrogenen. Auch bei Vögeln finden sich in den Hoden nachweisbar Östrogene, die bei einer speziellen Hühnerrasse (Sebright-Rasse) bewirken, daß auch die Hähne typisch hennenfedrig sind (Callow und Parkes, 1936). Kastrierte Tiere beiderlei Geschlechtes werden hahnenfedrig.

Beim Manne kann die erhöhte Östrogenproduktion (Sertolische Zellen des Hodens und Nebennierenrinde) bei gleichzeitiger Minderung der Androgenbildung im Leydigischen Zwischengewebe im vorgeschrittenen Lebensalter zur Entstehung der Prostatahypertrophie führen. In diesen Fällen läßt sich vielfach auch eine erhöhte Östrogenausscheidung im Harn feststellen.

Für die Beurteilung der Auswirkungen von Änderungen des Östrogenhaushaltes, ist weiters zu beachten, daß die Östrogene verantwortlich sind für die Größe und den Ausbildungsgrad des gesamten weiblichen Genitaltraktes. So hängen Größe und Durchblutung von Vagina und Vulva, die Ausbildung des Vaginalepithels (Elastizität, Feuchtigkeitsgrad, Glykogeneinlagerung in den Epithelzellen) und die vaginale Wasserstoffionenkonzentration von der Östrogenproduktion ab. Die rückläufige Einwirkung der Östrogene auf die Funktion der Hypophyse wurde bereits weiter oben erwähnt. Es muß dabei aber betont werden, daß es durchaus möglich ist, daß eine blockierende Wirkung der Östrogene auf die Hypophyse auch andere Funktionsmechanismen dieser Hormondrüse treffen kann.

Die Bedeutung der Östrogene für die Funktion der Thyreoidea wird verschiedentlich unterstrichen, wobei allerdings gegensätzliche Beurteilungen der Funktionszusammenhänge erfolgten. (Vergl. Lindner und Mitarb., 1950.) Dämpfende und stimulierende Wirkungen der Östrogene auf die Schilddrüsenfunktion wurden zufolge klinischer Beobachtungen und auf Grund von Tierexperimenten beschrieben. Die verschiedentlich angewendeten hohen Östrogendosierungen und die verschiedenen Applikationsformen dieser Wirkstoffe mag, wie Lindner hinwies, möglicherweise diese unterschiedlichen Ergebnisse verursacht haben. Schwankungen der Schilddrüsenfunktion während des Menstruationszyklus weisen immerhin eindeutig auf das Bestehen von funktionellen Beziehungen zwischen Schilddrüse und Ovar hin, wenngleich sie noch weiterer und endgültiger Klärung bedürfen.

Eine Einwirkung unterschiedlicher Östrogenproduktion auf Niere, Milz und Leber, ist im allgemeinen nicht feststellbar.

Die Leber nimmt aber am Östrogenhaushalt einen maßgeblichen Anteil. Sie ist vor allem der Ort der Inaktivierung und des chemischen Umbaus der Östrogene. Insbesondere werden in ihr die natürlichen Östrogene inaktiviert, weniger oder fast gar nicht die in der modernen Hormontherapie

im Vordergrund stehenden synthetischen Wirkstoffe (Hexöstrol, Stilbene). Neben dem oxydativen Abbau der phenolischen Steroide in der Leber und deren teilweise Bindung an einen Lipoproteinkomplex (Inaktivierung der biologischen Wirkung), gelangen die Östrogene durch Ausscheidung in die Galle und so in einen enterohepatischen Kreislauf, wodurch eine zum kleineren Teil erfolgte Ausscheidung durch den Darminhalt ermöglicht wird, zum größeren Teil aber eine gewisse Reserve angelegt wird, welche im Bedarfsfalle vielleicht mobilisiert werden kann. Der Nachweis für die in der Leber tatsächlich erfolgte Inaktivierung konnte durch Östrogenbestimmung aus dem Blute der zu- und abführenden Lebergefäße erbracht werden. Demzufolge führt auch eine Schädigung der normalen Leberfunktionen regelmäßig zu einer Erhöhung des Östrogenspiegels im Blut und im Harn und können Lebererkrankungen sekundär die Ursache von Menorrhagien, hyperfollikulinen Zustandsbildern darstellen und beim Manne zur Gynäkomastie und Potenzstörungen und im weiteren Verlauf zur Degeneration des Hodengewebes führen. Dementsprechend kann die primäre Behebung von Leberschäden (ohne Hormontherapie) manchmal derartige Folgeerscheinungen einer erhöhten Östrogeneinwirkung beheben.

Schließlich soll in diesen Zusammenhängen auch der Einfluß der Östrogene auf den Kohlehydratstoffwechsel und die Bedeutung dieser Wirkstoffe auf den Ca-Gehalt des Blutes und für die N-, Na-Phosphatretention nicht unerwähnt bleiben.

Zur Klärung und Beurteilung vieler der hier aufgezeigten Funktionszusammenhänge und Krankheitsbilder kann demnach die quantitative Bestimmung der Östrogene (vielfach auch im Verein mit jener anderer Hormone) beitragen. Besonders wichtig sind diese Hormonanalysen bei verschiedenen Entwicklungsstörungen von Jugendlichen. Eine Östrogen-Therapie in diesem Lebensalter soll nur das allfällig aufgezeigte Defizit ausgleichen, da Überdosierung von Östrogenen (klinisch und experimentell erwiesen) hier zu einer Wachstumsminde rung führen kann. Einerseits ist hierfür die damit verursachte Hemmung der Hypophysenfunktion (im besonderen der Gonadotropinausschüttung), andererseits eine direkte Wirkung dieser Hormone auf die Knochenbildung im Sinne einer Anregung der Tätigkeit der Osteoblasten und vorzeitiger Verknöcherung der Epiphysenfugen verantwortlich. Bei manchen männlichen Jugendlichen konnten wir bei verzögerter Geschlechtsentwicklung einen verhältnismäßig höheren Östrogenspiegel feststellen.

Einen beachtlichen Beitrag vermag die quantitative Östrogenbestimmung (vielfach im Verein mit der Bestimmung der anderen Steroide- und Hypophysenhormone) zur Diagnose wie auch zur zielgerechten Einstellung der Hormontherapie bei den verschiedensten Menstruationsanomalien, leisten. Hyper- und hypofollikuline Zustände können leicht bestimmt und ovariell oder hypophysär bedingte Amenorrhöen differenziert werden. Geringe Östrogenwerte im Verein mit niedrigen Gonadotropinwerten sind für die hypophysärbedingte Amenorrhöe kennzeichnend; niedrige Östrogenwerte in Verbindung mit normalen und überhöhten Gonadotropinwerten sprechen für den ovariellen Ursprung der Ausfallserscheinungen. Für den normalen Ablauf des Menstruationszyklus scheint nach unseren Erfahrungen insbesondere das Verhältnis des Östrogenspiegels zu jenem der 17-Ketosteroide bedeutungsvoll zu sein. Je extremer die gegensätzlichen

Abweichungen von den Normalwerten dieser beiden Wirkstoffgruppen einander gegenüber treten, um so eher sind Regelstörungen zu erwarten.

Vegetative Neurosen des Unterleibes der Frau können nach Kraul (1952) sowohl die Folge eines hyper- als auch eines hypofollikulinen Zustandes sein. Östrogenbestimmungen können hier wichtige und entscheidende Hinweise für hormontherapeutische Maßnahmen sein.

Die Verfolgung des Östrogenspiegels (neben jenem des Pregnandiols und des Gonadotropins) kann während der Schwangerschaft rechtzeitig auf die Gefahr eines drohenden Abortus aufmerksam machen. Es wurde verschiedentlich darauf hingewiesen (Bourgarel und Ferranti, 1951), daß vielfach diese vorzeitige Beendigung der Gravidität von einem bestimmten Verhältnis der Werte der Ausscheidungen für Phenolsteroidoide und für Pregnandiol begleitet wird. Hiefür werden sowohl niedrige Werte für beide Gruppen, wie auch ein reziprokes Mißverhältnis angegeben. Die ausgleichende Zuführung des (der) unterwertigen Hormones, kann zur Erhaltung der Schwangerschaft beitragen.

Eine übergroße Östrogenproduktion in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft wird vielfach im Sinne einer antagonistischen Wirkung des Östrogens zum Hormon der Parathyreoidea auf den Ca-Spiegel des Serums als Ursache der Schwangerschaftstetanie betrachtet.

Eine oftmalige Überprüfung des Östrogenspiegels kann sowohl bei Prostatahypertrophie, wie auch beim Mammakarzinom und anschließenden metastatischen Prozessen, für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes und für die zeitliche Einschaltung und Dosierung der paradoxen Hormontherapie wichtig sein (Schmidt-Überreiter, 1952).

Bemerkenswert ist die von Migeon und Gardener (1952) angeführte Differentialdiagnose zwischen Nebennierenrindentumor und -hyperplasie unter Zuhilfenahme der quantitativen Östrogenbestimmung nach Gaben von 100 mg Cortison. In Fällen von Nebennierenhyperplasie wird nach Gaben von Cortison die Östrogenausscheidung, die in beiden Krankheitsfällen übernormal ist, herabgesetzt, nicht aber bei Vorliegen eines Nebennierentumors. Die zunächst vorliegende Erhöhung des Östrogenspiegels (Überfunktion der Nebennierenrinde) bei beiden Erkrankungen macht es auch verständlich, daß bei derartigen Erkrankungen beim Manne oftmals eine Gynäkomastie auftreten kann.

Zusammenstellung der durchschnittlichen Normalwerte der Ausscheidung der Östrogene im 24-Stunden-Harn (angegeben in int. E.):

Es scheiden im 24-Stunden-Harn aus:

Kinder (weibl. Geschlecht): bis zum 8. Lebensjahr	0 (?)— 25
Kinder (weibl. Geschlecht): präpubertal:	50—100
Geschlechtsreife Frauen:	200—500
Frauen in der Schwangerschaft:	bis zu 200.000

(Die hier gefundenen Werte übersteigen durchschnittlich erst ab der 8.—10. Woche die während des Menstruationszyklus erreichten Maximalwerte \*)

\*) Nach Ausstoßung der Plazenta werden die Oestrogene am schnellsten ausgeschieden. Aus dem Blut verschwinden sie bereits nach Stunden! Die Pregnandiol- und Gonadotropinwerte im Harn sinken in 2 bis 3 Tagen zu niedrigsten Normalwerten ab. (Aus diesen Tatsachen ist der plazentäre Ursprung dieser Hormone zu erkennen.)

Frauen: präklimakterisch:	bis zu 1000
Männer im geschlechtsreifen Alter:	25—120
Männer und Frauen im Greisenalter:	unter 30 bis 0 (?)

Die 24-Stunden-Harnmenge ist hinreichend, um Werte bis zu einem Mindestgehalt von 80 i. E. im biologischen Test zu ermitteln. Für geringere Gehalte ist eine 48-Stunden-Harnmenge notwendig, doch ist, abgesehen bei Bestimmungen für jugendliche Patienten, die Bestimmung von Werten unter 80 i. E. meist nicht von Interesse.

Signifikant abweichende Werte in der Ostrogenausscheidung finden sich im Sinne einer

Erhöhung bei: Thecazelltumoren,  
Follikulärer Hyperplasie,  
Nebennierenrinden-Tumoren,  
Nebennierenrinden-Hyperplasie,  
Leberschäden.

Verminderung bei: Ovarieller Unterentwicklung und Insuffizienz,  
Menopause.

#### Zusammenfassung

Gegenüber der ziemlich breiten Indikationsstellung für quantitative Hormonbestimmungen für Gonadotropine und die neutralen 17-Ketosteroide (Iselstöger, 1952) mögen die in der vorliegenden Darstellung gebrachten diesbezüglichen Hinweise zunächst etwas beschränkt erscheinen. Dies hat darin seinen Grund, daß das Ovar als Hauptlieferant der Östrogene für einen gewissen Lebensabschnitt generative Funktionen zu erfüllen hat und sich daher Östrogenbestimmungen in erster Linie (und allerdings in beachtlichem Ausmaße) auf Störungen dieses Funktionskreises beziehen. Trotz der pluripotenten Wirkung der Östrogene auf die verschiedensten Körperorgane und Organfunktionen, die sich deutlich in der weitverbreiteten therapeutischen Anwendung der Östrogene widerspiegelt, ist die Nutzenanwendung der Ergebnisse von Östrogenbestimmungen (ohne die Mitbestimmung anderer Hormone) für Störungen in diesem extragenitalen, d. h., vegetativen Funktionskreis verhältnismäßig beschränkt.

Die funktionellen Aufgaben der Östrogene im vegetativen Bereich, werden normalerweise vermutlich durch die Produktion dieser Wirkstoffe von seiten der Nebennierenrinde sichergestellt.

Die Abhängigkeit des Ovars von der Hypophyse beinhaltet eine beachtliche Absicherung\*) des ungestörten Ablaufes der generativen Funktionen der weiblichen Keimdrüse während der zeitlich begrenzten Fortpflanzungsperiode.

#### Literatur

I. A b e l i n : Spezielle klinisch-chemische Methoden. Bern-Stuttgart 1952. — R. A b d e r h a l d e n : Die Hormone (Lehrb. d. Physiol., Trendelenburg-Schütz), 1952). — E. A l l e n und E. A. D o i s y : J. amer. med. Ass. 1923, 81. — C. B a c h m a n n : J. biol.

\*) Störungen des Hormonhaushaltes durch Erkrankungen, Funktionsänderungen der übrigen inkretorischen Drüsen, allfällige Änderungen desselben durch verschiedene Erkrankungen anderer Genese beeinflussen den Ovarialzyklus über die Hypophyse und dies nur bei Insuffizienz der Regulationsfunktion dieser Hormondrüse.

Approved For Release 2008/04/07 : CIA-RDP80-00810A006500200007-4

chem. 1939, 131. — W. v. Buddenbrock: *Hormone* (Vergl. Physiol., Bd. IV), 1951. — E. Bülbring und J. H. Burn: *J. physiol.* 1935, 85. — R. Bourgairel und L. Ferranti: *Gynec. et Obstet.* 1951, 3/2 suppl. — J. H. Burn: *Biological standardization*, London 1950. — R. K. Callow und A. S. Parkes: *Brit. J. exp. biol.* 1936, 13. — S. L. Cohen und G. F. Marrian: *Biochem. J.* 1934, 28. — C. W. Emmens: *Hormone assay*, New York 1950. — L. F. Fieser und M. Fieser: *Natural products related to phenanthrene*, New York 1949. — H. Iselstöger: *Subs. medica* 1952, 5, 6. — S. Kober: *Biochem. Z.* 1931, 239. — L. Kraul: *Wr. Med. Wschr.* 1952, 29/30. — A. Lindner, I. Satke und O. Voekel: *Wr. klin. Wschr.* 1950, 23. — G. F. Marrian: *J. of endocrinol.* 1948, 5. — C. J. Migeon und L. I. Gardener: *J. clin. endocrinol. and metabol.* 1952, 12. — J. Pincus: *Clin. endocrinol.* 1945, 5. — Richardson: *Amer. J. obstetr.* 1951, 61, 6. — E. Schmidt-Überreiter: *Wr. Med. Wschr.* 1952/9. — Sundermann-Boerner: *Normal values in clinical medicine*, Philadelphia-London 1950. — E. Tscherne: *Sexualhormontherapie*, Wien 1948. — R. Wenner: *Grundriß d. gynäkolog. Endokrinologie*, Basel 1952. — W. Zimmermann: *Z. f. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforschung* 1951, 5.

Approved For Release 2008/04/07 : CIA-RDP80-00810A006500200007-4

SONDERDRUCK AUS  
DIE  
NATURWISSENSCHAFTEN  
SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GOTTINGEN · HEIDELBERG  
1954 HEFT 12, S. 283/84 41. JAHRGANG

**Eine vereinfachte Auswertungstechnik im HOOKER-FORBES-Test.**

Von HOOKER und FORBES<sup>1)</sup> wurde eine sehr empfindliche biologische Nachweismethode für Progesteron angegeben. Diese Methode ist aber für Routine-Untersuchungen technisch schwierig und zeitraubend. Das genannte Nachweisverfahren wurde daher technisch modifiziert und vereinfacht<sup>2), 3)</sup>. Nun soll eine weitere Vereinfachung angegeben werden, welche un schwer und schnell ermöglicht, brauchbare mikroskopische Präparate herzustellen.

Nachdem das Testsegment ausschließlich der Brandmarken entnommen ist, wird es vom Mesometrium befreit. Es wird in seiner Längsachse aufgeschnitten und auf einem Objektträger flach ausgebreitet. Darauf zerlegt man es mit einem Starmesser quer in einige etwa 2 mm lange Stücke, quetscht diese mit einem zweiten Objektträger und streicht den Gewebsbrei dazwischen aus. Auf diese Weise gelangt das gesamte Zellmaterial des Testsegmentes auf die beiden Objektträger. Diese Handgriffe müssen sehr schnell vor sich gehen, da sonst Austrocknungserscheinungen auftreten. Die Ausstriche werden sofort in Methanol 5 min fixiert. Anschließend erfolgt die elektive Darstellung der Kernstrukturen mittels einer 0,05%igen Lösung von Methylenblau in einem Phosphatpuffer nach SÖRENSEN ( $p_H = 6,2$ ) für 10 min. Darauf werden die Präparate einer kurzen Nachdifferenzierung in dem gleichen Phosphatpuffer unterzogen. Nach Abspülen mit Aqua dest. werden die Ausstriche luftgetrocknet und können sofort beurteilt werden.

Das mikroskopische Bild der nach dieser Methode gewonnenen Präparate zeigt eine weitgehende Auflösung der geweblichen Zusammenhänge und eine diffuse Kernverteilung. Die Kernformen zeigen gleichbleibende Abweichungen von jenen in den Schnittpräparaten nach der Originalmethode von HOOKER und FORBES. Die Kerne liegen im Quetsch-Ausstrichpräparat meist isoliert, sind etwas größer, mehr rundlich oder oval, entsprechend der leichten Abplattung. Das Zellplasma ist nur zum Teil erhalten. Mehrfach finden sich vereinigte Plamainseln im Präparat. Die angegebene, zarte, gut differenzierte Färbung ergibt stets die Möglichkeit der klaren Beurteilung der Kernverhältnisse. Das gesamte mikroskopische Bild unterscheidet sich prinzipiell nicht von den Ausstrichen der Geschabsel nach PLOBERGER und STOCKINGER<sup>2)</sup>. Die Menge des aufgetragenen Zellmaterials ist jedoch im Quetsch-Ausstrichpräparat weit größer und erleichtert, insbesondere durch Verwendung beider Präparate, die Beurteilung.

Sowohl im Quetsch-Ausstrichpräparat wie auch in den zum Vergleich herangezogenen Schnitten nach der Original-

— 2 —

methode von HOOKER und FORBES konnten wir feststellen, daß nie alle Stromakerne auf die Schwellendosis von Progesteron mit den von HOOKER und FORBES beschriebenen morphologischen Veränderungen reagierten. Wir bewerten jene Ausstriche positiv, in welchen auch nur ein Teil der Stromakerne die typischen Veränderungen im Sinne der Reaktion auf Progesteron zeigen. Eine negative Reaktion wird dann festgestellt, wenn alle Stromakerne die charakteristischen Zeichen des Endometriums des kastrierten Tieres zeigen. Die oftmalige Durchführung der Präparation nach der angeführten Modifikation ergab unter Heranziehung beider Objektträger eines Präparates stets die Möglichkeit einer schnellen und klaren Orientierung. Beurteilungsschwierigkeiten, wie sie unter Umständen bei ungünstiger Schnittlage im histologischen Präparat nach HOOKER und FORBES auftreten können, werden hier vermieden.

Anlässlich einer Untersuchung über die Präzision dieser Methode beim quantitativen Nachweis kleinster Progesteronmengen an Hand eines größeren Tiermaterials konnten wir keine Nachteile dieser Modifikation der Auswertungstechnik erkennen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden an anderer Stelle mitgeteilt.

*Hormonanalytisches Labor der Firma Sanabo, Wien XII.*

H. ISELSTÖGER.

*Institut für Medizinische Chemie der Universität Wien.*

U. PLOBERGER.

Eingegangen am 26. Mai 1954.

<sup>1)</sup> HOOKER, C. W., u. T. FORBES: *Endocrinology* **41**, 158 (1947).

<sup>2)</sup> PLOBERGER, U., u. L. STOCKINGER: *Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch.* (im Druck).

<sup>3)</sup> STOCKINGER, L., u. U. PLOBERGER: *Z. Vitamin-, Hormon u. Fermentforsch.* (im Druck).

## **SUBSIDIA MEDICA**

ZEITSCHRIFT FÜR ARZNEIMITTEL-THERAPIE  
UND MEDIZINISCH-TECHNISCHE  
NEUERUNGEN

**SONDERABDRUCK AUS HEFT 5 / OKTOBER 1952**

*Verlag Brüder Hollinek. Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck verboten.*

### **ÜBER METHODIK UND WERT QUANTITATIVER HORMONBESTIMMUNGEN**

#### **I. Gonadotrope Hormone**

Von Heinrich Iselstöger

(Hormonanalytisches Laboratorium, Sanabo-Wien)

BRÜDER HOLLINEK  
R 32 U 65

VERLAG BRÜDER HOLLINEK · WIEN

## ÜBER METHODIK UND WERT QUANTITATIVER HORMONBESTIMMUNGEN

### I. Gonadotrope Hormone

Von Heinrich I sel st ö g e r  
(Hormonanalytisches Laboratorium, Sanabo-Wien)

Die bisherigen Erkenntnisse der Hormonforschung ergaben die Tatsache, daß das Gleichgewicht bzw. Ungleichgewicht im Hormonhaushalt des menschlichen Körpers sich nicht allein günstig bzw. ungünstig für die somatische und psychische Entwicklung auswirkt, sondern auch die Funktionszusammenhänge zwischen den einzelnen Organsystemen maßgeblich, ja manchmal entscheidend beeinflussen. Demnach entwickelte sich auch in den letzten Jahren das Anwendungsbereich der Hormontherapie für die verschiedenen Erkrankungen der psycho-somatischen Funktionskreise in steigendem Maße.

Eine genauere Kenntnis dieser Zusammenhänge wurde dadurch ermöglicht, daß eine Reihe von Methoden entwickelt wurden, welche eine quantitative Bestimmung des Hormongehaltes innersekretorischer Drüsen gestatten und damit eine Beurteilung des Funktionszustandes derselben ermöglichen.

Zunächst wurden nach der Entdeckung der einzelnen Hormone und ihrer Gewinnung aus den sie produzierenden Drüsen quantitative Gehaltsbestimmungen durchgeführt und schließlich auch die Körpersäfte, Blut, Liquor und Harn in gleicher Weise auf den Hormongehalt untersucht. Hiedurch wurden aber auch die Kenntnisse über das normale und pathologische Funktionieren der endokrinen Drüsen und über die funktionellen Zusammenhänge zwischen denselben wesentlich erweitert. Es war dann naheliegend, von quantitativen Hormonbestimmungen Rückschlüsse auf das normale oder abnormale Funktionieren der innersekretorischen Drüsen und damit auf die Art der Erkrankung zu schließen. Demzufolge ist auch der Wert derartiger Hormonanaysen zur Klarstellung verschiedener Erkrankungen allgemein anerkannt worden. So ist es heute z. B. mit derartigen Bestimmungen möglich geworden, die Ursache verschiedener Menstruationsanomalien und von klimakterischen Beschwerden zu klären und der Diagnose bei Addison'scher Krankheit, Simmondschem Syndrom, Adrenogenital-Syndrom und für die Differentialdiagnose — Nebennierenrindentumor oder -hyperplasie, hypophysärer Morbus Cushing oder nebennierenbedingtes Cushingsyndrom — eine wesentliche Unterstützung zu geben. Auch für die Grenzgebiete — Krebs und Rheumatismus — werden durch Hormonanaysen neue Perspektiven eröffnet. Schließlich darf nicht unerwähnt bleiben, daß eine sinnvolle, d. h. zielgerichtete Hormontherapie wesentlich durch quantitative Hormonbestimmungen ermöglicht und durch Kontrollbestimmungen gelenkt und gesichert werden kann. Auch der Heilerfolg kann durch derartige Untersuchungen leichter einer Beurteilung unterzogen werden, indem die angestrebte Normalisierung der körpereigenen Hormonproduktion überprüft wird.

Demnach sind quantitative Hormonanalysen wichtig für die

- a) Grundlagenforschung,
- b) Diagnose,
- c) Lenkung der Therapie,
- d) Kontrolle des Heilungserfolges.

In vielen Fällen findet man heute mit der Bestimmung eines Hormones nicht mehr das Auslangen, sondern muß zur Klärung der Krankheitslage — in Erkenntnis der gegenseitigen Abhängigkeit und Beeinflussung der endokrinen Drüsen untereinander (synergistisch-antagonistisch) — mehrere Hormone einer quantitativen Bestimmung zuführen. Man spricht in diesen Fällen von der Bestimmung des **Hormonspiegels**.

Das Ausgangsmaterial für derartige Untersuchungen ist in erster Linie der Harn und wird es zunächst auch bleiben müssen. Blut und Liquor treten mehr in den Hintergrund. Wohl ist die Bestimmung der Hormone im Blut da und dort von großer Bedeutung, insbesondere für die Grundlagenforschung. Es sind aber derartige Bestimmungen mit den heutigen Methoden nur dann möglich, wenn die zu bestimmenden Hormone in einer gewissen Menge (höherer Spiegel) enthalten sind. Die Materialbeschaffung ist in diesen Fällen eng begrenzt. Somit müssen wir uns mit dem Harn begnügen und können es auch, da man durch viele Untersuchungen gelernt hat, auch aus den Ausscheidungsmengen auf die Produktionsmengen und damit auf das innersekretorische Gleichgewicht oder Ungleichgewicht zu schließen.

Die notwendige Harnmenge ist für quantitative Bestimmungen in der Regel die Gesamtmenge einer 24-Stundenausscheidung. Nur für die Diagnose von Frühschwangerschaft, Fruchttod und pathologischen Schwangerschaften genügt eine Menge von zirka 50—100 ccm Morgenharn.

Als günstigster Zeitpunkt der notwendigen Harnsammlung ist bei normalmenstruierenden Frauen der 16. Tag nach Beginn der letzten Menstruation anzusehen. In allen anderen Fällen ist der betreffende Zeitpunkt gleichgültig. Soll die quantitative Hormonbestimmung zu diagnostischen Zwecken dienen, so ist darauf Bedacht zu nehmen, daß zum Zeitpunkt der Harnsammlung eine allfällige Hormontherapie bereits 14 Tage vorher abgesetzt wurde. Bei vorheriger Gabe von Kristallinjektionen müssen seit der letzten Injektion mindestens 4 Wochen, nach der Implantation von Hormonpräparaten einige Monate verstrichen sein. Bei Hormonbestimmungen, welche zur Kontrolle einer laufenden Hormontherapie angestellt werden, ist der Zeitpunkt der Harnsammlung nach fachlichen Überlegungen zu fixieren. In diesen Fällen wird man auf die Mitbestimmung des injizierten Hormones verzichten, sofern z. B. nicht etwa gerade durch die Bestimmung des „Überlaufes“ desselben eine Änderung der therapeutischen Dosis indiziert sein könnte.

Bei der Bestimmung der Frühschwangerschaft ist eine gleichzeitige oder zeitlich kurz vorausgegangene Hormonbehandlung für den Ausgang des hormonellen Schwangerschaftstestes ohne Belang. Lediglich hohe Injektionsdosen von gonadotropem Hormon können eine schwach-positive Reaktion vortäuschen. Das zugeführte choriogene Gonadotropin wird im Körper ziemlich rasch zerstört und gelangt nur mit 5—10% im Harn zur Ausscheidung. Wo diese Prozesse stattfinden ist nicht bekannt, in vitro soll gonadotropes Hormon nach verschiedenen Angaben weder von Leber- Milz- oder Muskelgewebe inaktiviert werden.

Für die Durchführung von quantitativen Hormonbestimmungen können nur solche Methoden in Frage kommen, die hinreichend erprobt, leicht reproduzierbar sind und für welche zahlreiche verlässliche Werte bereits vorliegen. Es müssen daher sogenannte *Routinemethoden* sein, die mit hinreichender Genauigkeit und kleinster Fehlerquelle durchgeführt werden können. Zum Teil sind es chemische (kolorimetrische, chromatographische, fluorometrische u. a.), zum Teil biologische. Bei ersteren sind vor allem einwandfreie, d. h. auf ihre Verwendbarkeit geprüfte Chemikalien, bei letzteren ein tadelloses Tiermaterial eine grundsätzliche Bedingung, um gute und verlässliche Werte zu erhalten. Hinsichtlich des Tiermaterials ist es erforderlich, die Tiere auf ihre Grenzreaktionslage (= Empfindlichkeit) für die Einheitenberechnung mit Standardsubstanzen zu eichen. Die Grenzreaktionslage kann sich bei den einzelnen Versuchstiergattungen und -arten gelegentlich aus verschiedenen Umständen heraus ändern. Ein einheitliches Tiermaterial aus bestimmten Herkunftsgebieten (z. B. bei Kröten und Fröschen) oder aus gleichförmigen Zuchten (Ratten, Mäuse usw.) ist für alle Hormonbestimmungen günstig, ja notwendig. Ferner ist zur Vereinheitlichung von Einheitenangaben bei biologischen Testen die Beziehung auf den vorhandenen internationalen Standard erforderlich; die schwankenden und daher nur beiläufigen Angaben in Mäuse-, Ratten- und Kanincheneinheiten, wie sie auch heute noch in zahlreichen Veröffentlichungen zu finden sind, verwirren und machen den Vergleich der eigenen Resultate mit denen anderer Untersucher unmöglich.

Im Nachfolgenden soll nun zunächst eine Zusammenfassung der wichtigsten Einzelheiten über die gonadotropen Hormone, ihre quantitative Bestimmung, über vorliegende Normalwerte und deren Abweichungen bei verschiedenen Erkrankungen und über den diagnostischen Wert ihrer quantitativen Bestimmung aus dem Harn zur Darstellung kommen.

#### **Die gonadotropen Hormone**

Die chemische Struktur dieser Wirkstoffe ist bis heute nicht bekannt. Es handelt sich um Glykoproteide mit einem Molekulargewicht von 40.000 bis 80.000, sie sind wasserlöslich und in Trockenform verhältnismäßig stabil. Ihr Nachweis ist nur mittels biologischer Teste möglich.

Die gonadotropen Hormone werden nach heutigen Kenntnissen im Hypophysenvorderlappen und während der Schwangerschaft in den Chorionzellen gebildet; sie lassen sich ferner im Blut, im Harn und gelegentlich im Liquor nachweisen. Als Schwangerschaftshormon werden die Gonadotropine nur im Harn des Menschen und der anthropoiden Affen ausgeschieden. Die im Blut trächtiger Stuten in großen Mengen vorgefundenen gonadotropen Wirkstoffe sind hingegen nicht harnfähig und sind wahrscheinlich gleichfalls plazentären Ursprungs<sup>1)</sup>.

Der Hypophysenvorderlappen produziert zwei gonadotrope Hormone, welche die Ovar- und Testesfunktion regulierend beeinflussen:

Das Follikelreifungshormon und das Gelbkörperreifungshormon. Ersteres (vielfach auch als follicle-stimulating-hor-

<sup>1)</sup> Die in der pharmazeutischen Handelsware und auch in der wissenschaftlichen Literatur vielfach angewendete Bezeichnung „serogenes“ Gonadotropin bezieht sich somit nur auf das Vorkommen dieser Stoffe im Blut als Rohstoffquelle für deren Gewinnung, d. h. chemisch-technischen Darstellung.

mone [= FSH], gametogenetisches oder gametokinetisches Hormon, als Prolan A oder Gonadotropin I bezeichnet) stimuliert im weiblichen Organismus das Wachstum der Ovarialfollikel und bewirkt zusammen mit kleinen Mengen des Gelbkörperreifungshormones die Sekretion von Östrogenen im Ovar. Im männlichen Körper ist es für das Wachstum der Hodenkanälchen und für die Spermatogenese von großer Bedeutung. Letzteres (auch Luteinisierungshormon [LH], Gonadotropin II, Prolan B, interstitial-cell-stimulating hormone [ICSH] genannt) ist bei der Frau für die Entwicklung des Corpus luteum, für die Bildung des Progesterons und zum Teil auch für die Östrogensekretion verantwortlich. Beim Manne stimuliert es die Entwicklung der interstitiellen Zellen in den Testes und damit die Bildung des männlichen Geschlechtshormones.

Es liegen auch einige Hinweise vor, daß im Hypophysenvorderlappen noch ein drittes gonadotropes Hormon gebildet wird, welches die sekretorische Funktion des Corpus luteum bewirkt, das sogenannte luteotrope Hormon. Es wird aber angenommen, daß es mit den laktotropen Hormon des HVL, dem Prolaktin, identisch sei.

Das aus dem Serum trächtiger Stuten gewonnene Gonadotropin (PMS [pregnant-mare-serum-gonadotropin]) zeigt ähnliche Wirkungen wie die beiden erstgenannten Hypophysenhormone, wobei allerdings der follikelstimulierende Faktor überwiegt.

Das choriogene Gonadotropin, auch APL-Hormon (anterior-pituitary-like-hormone) genannt, zeigt in seiner physiologischen Wirkung große Ähnlichkeit zum Luteinisierungshormon des HVL, doch ist es mit diesem nicht identisch und z. B. am hypophysektomierten Tier hinsichtlich der Bildung von Corpora lutea nicht wirksam.

Im Frauenharn werden außerhalb einer Schwangerschaft, ebenso wie beim normalen Mann, Gonadotropine in zum Teil sehr kleinen Mengen ausgeschieden. Diese Stoffe vereinigen beide Wirksamkeitskomponenten, sowohl die follikelstimulierende, wie auch die luteinisierende, wahrscheinlich im wechselnden Verhältnis. Entstehungsgemäß sind sie von der Hypophyse abzuleiten. Nur nach Kastration und in der Menopause treten im Harn erheblich größere Mengen auf und es ist in diesen Fällen eine eindeutige Überlegenheit des follikelstimulierenden Faktors erwiesen.

An internationalen Standardeinheiten liegen nur Angaben für das choriogene und für das Serum-Hormon vor.

Für das choriogene Gonadotropin ist eine internationale Einheit die biologische Wirksamkeit von 100  $\gamma$  einer Standardsubstanz aus menschlichem Harn.

Für das Serumhormon wurde 1 i. E. der biologischen Aktivität einer Menge von 250  $\gamma$  des Standardpräparates aus dem Serum trächtiger Stuten gleichgesetzt. Für die anderen (hypophysären) gonadotropen Hormone gibt es keine internationalen Standardeinheiten.

Von den biologischen Testierungsverfahren für gonadotrope Hormone sollen im Folgenden die gebräuchlichsten kurz angeführt werden. Neben solchen, die in erster Linie der Erforschung der Wirkungsweise und Wirkungsstärke der verschiedenen Gonadotropine dienen, sind es hauptsächlich Methoden, welche für die Schwangerschaftsdiagnose entwickelt wurden.

Ein Teil der Bestimmungsmethoden bezieht sich auf die direkte Wirkung der Gonadotropine auf die Keimdrüsen, ein Teil auf die indirekte Einwirkung derselben auf die akzessorischen Geschlechtsorgane. Es wird die Reaktion der Ovarien (Größenzunahme, Follikelwachstum und Luteinisierung), des Uterus (Größenzunahme) und der Samenblasen (Größenzunahme) infantiler Ratten oder Mäuse auf Gonadotropininjektionen hiebei in Betracht und Berechnung gezogen. Zur scharfen Differenzierung zwischen FSH- und LH-Wirkung ist die Durchführung der Tests nur am hypophysektomierten Tier möglich. Diesen Versuchen zufolge wurden verschiedentlich Ratten- und Mäuseeinheiten, bezogen auf das Ovargewicht, Uterusgewicht usw., aufgestellt. Diese Werte sind aber, wie schon erwähnt, sehr different und daher sehr schwer untereinander vergleichbar, da hiebei größere Fehler durch verschiedenartig reagierendes Tiermaterial und durch präparative Schwierigkeiten unvermeidlich sind. Es ist, wie gesagt, verwunderlich, daß man solche „lokale“ Einheitenangaben noch immer an Stelle der doch bereits vorhandenen internationalen Einheiten für choriogenes und Serum-Gonadotropin in verschiedenen Veröffentlichungen findet.

Die größere Zahl der bekannten Tests für Gonadotropine findet man unter den sogenannten Schwangerschaftstesten.

Bekannt sind hier:

Die Reaktion nach Aschheim-Zondek an infantilen weiblichen Mäusen (positiver Ausfall: Produktion von Corp. haemorrhagica und Corp. lutea nach einer Versuchsdauer von 96 Stunden),

der Friedman-Test am ovulationsbereiten Kaninchen (positive Reaktion: Bildung von frischen Blutpunkten im Ovar nach einer Versuchsdauer von 48 Stunden),

der Rattenhyperämie-Test (Zondek) an infantilen weiblichen Ratten (positiver Ausfall: nach 4—6 Stunden ovarielle Hyperämie),

der Hogen-Test mit weiblichen Tieren von *Xenopus laevis* (afrikanischer Krallenfrosch) (positive Reaktion: Eiablage innerhalb von 12 Stunden),

der Galli-Mainini-Test mit männlichen Kröten und Fröschen (positives Versuchsergebnis: Abgabe von Samenzellen durch den Harn der Tiere innerhalb einiger Stunden)<sup>2)</sup>.

Alle diese Tests zeigen für die Schwangerschaftsdiagnose eine hinreichende Verlässlichkeit der Resultate. Am meisten praktiziert wurde wohl die Reaktion nach Aschheim-Zondek; derzeit wurde sie aber vielfach durch den Galli-Mainini-Test verdrängt, schon deshalb, da letzterer durch die weit kürzere Versuchsdauer der ersten Methode überlegen ist. Der Friedmann-Test ist durch das kostbare Tiermaterial weniger zur

<sup>2)</sup> Neuerdings wurde auch ein Schwangerschaftstest am Regenwurm durchgeführt (G. Hasenbein). Die Reaktion auf Gonadotropine ist hiebei an der Stimulierung der Spermatogenese abzulesen. Der Regenwurm scheint eine größere Empfindlichkeit gegen das follikelstimulierende Hormon zu haben als gegen Choriogonadotropin. Es ist daher auch nicht verwunderlich, daß dieser Test nur zu 90% sichere Ergebnisse zeitigt. Hiemit ist er nach den bisherigen Erfahrungen als Schwangerschaftstest nicht sehr geeignet.

Es sei auch kurz darauf hingewiesen, daß vor kürzerer Zeit ein chemischer Schwangerschaftstest durch W. Schlör bekannt gemacht wurde. Es soll sich hiebei um eine Farb-reaktion — offizinelle Jodtinktur mit Schwangerenharn — handeln. Nachprüfungen von fachlicher (gynäkologischer) Seite (G. Schaible und E. Schlüren) ergaben aber, daß diese Jodprobe zur Feststellung der Schwangerschaft ungeeignet ist. Eigene Versuche haben in gleicher Weise die Unbrauchbarkeit dieser Methode erwiesen.

Routinemethode geeignet und beinhaltet vor allem eine unangenehme, schwer auszuschaltende Fehlerquelle. Bei den Kaninchen wird die Ovulation erst durch den Begattungsakt ausgelöst, doch kann sie auch durch verschiedene Reize provoziert werden (Berührung des Tieres, Nähe eines männlichen Tieres u. a. genügen, um einen Follikelsprung herbeizuführen). Hiermit ist auch die öfters auftretende Scheinträchtigkeit der Kaninchen zu erklären. Dadurch können aber manchmal die Versuchsergebnisse unklar und unsicher werden. Beim Rattenhyperämietest ist wieder die subjektive Beurteilung des Hyperämieerfolges eine nicht zu übersehende Fehlerquelle. Eine Minderung der Bewertung der Resultate des Hogben-Testes wird durch die oftmals aufgezeigte Beobachtung, daß die Krallenfrösche auch ohne ersichtlichen Grund, d. h. ohne daß sie in Versuch genommen wurden, spontan ablaichen können, begründet.

Man versuchte vielfach durch gestufte Hormon- oder Harngaben die genannten Reaktionen für die quantitative Bestimmung der Gonadotropine brauchbar zu machen. Auch beim Hyperämietest wurde dies versucht. Die oben angeführte Unsicherheit wurde durch größeres Tiermaterial überbrückt. So sollen verschiedentlich gute und verlässliche Werte erhalten worden sein. Als Routinetest kommt diese Methode aber für quantitative Bestimmungen wegen des hierzu notwendigen umfangreichen Tiermaterials, welches auch nur einmal verwendet werden kann, nicht sehr in Frage.

Auch die Aschheim-Zondek-Reaktion ist für quantitative Bestimmungen keinesfalls sehr geeignet, wenngleich sie in früherer Zeit (in Ermanglung einer anderen Methode) vielfach auch in dieser Hinsicht Verwendung fand. Die Mäuse reagieren nicht einheitlich konzentrationsrichtig. Hiefür ist die Beobachtung maßgeblich, daß schon bei dem einfachen Ansatz einer AZR oftmals die mit einer niederen Harnkonzentration injizierten Tiere positiv reagieren, während die mit einer höheren Dosis bedachten Versuchstiere negativ bleiben. Nur sehr viele und an einem großen Tiermaterial durchgeführte Versuche liefen die in den verschiedenen Arbeiten der früheren Jahre niedergelegten und durchaus verwendbaren Werte entstehen.

Der Galli-Mainini-Test ist bei sachgemäßer Durchführung allen anderen Methoden nicht nur hinsichtlich der kurzen Dauer des Versuches (vielfach treten schon nach 25 Minuten positive Reaktionen auf) überlegen, sondern erwies sich auch in den letzten Jahren für quantitative Bestimmungen ausgezeichnet verwendbar und zeigte auch an kleinerem Tiermaterial eine für biologische, quantitative Testiermethoden geradezu unerwartete Genauigkeit und Verlässlichkeit. Es gibt bei diesem Test nicht die geringsten Zweifel über den positiven oder negativen Ausfall des Versuches. Wird eine oberhalb der Mindestgrenze (siehe unten) gelegene Injektionsdosis appliziert, so reagieren die Tiere (Frösche und Kröten) mit Abgabe von Spermien und diese sind in der aus der Kloake des Versuchstieres abgenommenen Harnprobe nicht zu übersehen. Es existieren bereits zahlreiche Arbeiten über den Galli-Mainini-Test, auch über seine Verwendung als quantitatives Bestimmungsverfahren. Es sollen daher im Nachfolgenden nur einige Einzelheiten, die wir nach tausenden Versuchen dieser Art in Erfahrung bringen konnten, erwähnt und ebenso einige Details aus der Literatur hervorgehoben werden.

Wir verwenden ausschließlich für unsere Galli-Mainini-Teste die einheimische Wechselkröte (*Bufo viridis*). Sie wird auch von vielen anderen

Experimentatoren bevorzugt. Diese Art ist in ihrer Reaktionsbereitschaft gegenüber der Einwirkung von Gonadotropin unter allen einheimischen Kröten und Fröschen am empfindlichsten, mit Ausnahme des Laubfrosches (*Hyla arborea*), welche Art aber schwer in größerer Menge zu beschaffen ist und sich auch bei unseren Versuchen als sehr hinfällig erwies. Die Grenzreaktionslage (= Feststellung der für eine positive Reaktion notwendigen Mindestdosis = Kröteneinheit) für Gonadotropine konnte für *Bufo viridis* entsprechend der Berechnungsformel der LD 50 nach G. Kärber bestimmt werden und schwankt zwischen 1,5 i. E. und 5 i. E. bei Verwendung von Choriongonadotropin. Die größte Empfindlichkeit (1,5 i. E.) ließ sich an Tieren, die während der Laichzeit frisch eingebracht worden waren, die geringste Empfindlichkeit von 5 i. E. bei im Juli eingefangenen Tieren beobachten. Hält man hingegen die Tiere bei niedrigen und gleichbleibenden Temperaturen und geeigneter, pfleglicher Behandlung, so ergeben sich weit geringere Schwankungen der Grenzdosis, etwa zwischen 2—3 i. E. (Choriongonadotropin).

Es ist daher außer der nach der Einbringung von Frischfängen stets durchzuführenden Vortestung mit einer bestimmten, aber ziemlich niedrigen Dosis an Gonadotropinen (zur Ausscheidung nicht erkannter weiblicher Tiere und untauglicher, reaktionsschwacher Männchen —, sie wären die Quelle von Fehlergebnissen) auch die stete Kontrolle der Grenzreaktionslage in Abständen von zirka 3 Wochen mittels des internationalen Standardgonadotropins vorzunehmen. Die wiederholte Verwendung, die vielfach auftretenden Größenunterschiede und die bisweilen schlechte körperliche Verfassung der Versuchstiere nach längerer Haltung haben nach unseren Erfahrungen keinen Einfluß auf die Reaktionsbereitschaft. Unter den reaktionsträgen Männchen fanden sich zum erheblichen Teil große, alte Tiere.

Bei Verwendung des internationalen Standards des Serumgonadotropins (PMS) fanden wir ein Grenzdosisbereich von 10—12 i. E. (PMS) = eine Kröteneinheit. Somit sind die Tiere für das PMS etwas unempfindlicher als für das choriogene Gonadotropin. Die Schwankungen des Empfindlichkeitsbereiches sind hier aber geringer. Die größte Empfindlichkeit zeigen die Tiere im Juli und August.

Im allgemeinen ließ sich in einer großen Zahl von Versuchen feststellen, daß die Ausschüttung der Spermien der Menge nach direkt proportional der Injektionsdosis an Gonadotropinen erfolgt. „Grenzreaktionen“ (d. h. nahe der Empfindlichkeitsgrenze = Kröteneinheit) zeigen fast stets eine mindere Spermienausschwemmung. Dennoch läßt sich die in der Zählkammer festgestellte Spermienzahl keineswegs in eine richtige Relation zur injizierten Hormondosis bringen, da die Menge der begleitenden Harnflut sehr variabel und die vorhergehende vollständige Entleerung der Harnblase der Versuchstiere nicht leicht möglich ist, welche Vorbereitung aber eine Mindestforderung für eine solche Zählmethode wäre. Dazu kommt noch, daß bei oftmals wiederholter Verwendung der Kröten die Spermienmenge (Vorrat) langsam abnimmt und so bei häufig verwendeten Tieren trotz erhöhter Dosis eine verhältnismäßig geringe Spermienzahl ausgeschwemmt wird.

Eine ähnliche direkt-proportionale Beziehung wurde zwischen der verabreichten Dosis und dem Zeitablauf bis zum Eintritt der Reaktion festgestellt. Auch wir konnten diese Beobachtung machen. Theoretisch wäre

es möglich, nach einer Dosis-Zeit-Eichkurve quantitative Bestimmungen durchzuführen. Jedoch hemmen begleitende Harntoxine (siehe unten) den Versuchsablauf mehr oder minder, und zwar in einem nicht feststellbarem Ausmaß, so daß derartig gewonnene Resultate keineswegs als verläßlich erscheinen können.

Zur Beschleunigung des Versuchsablaufes kann man, wie schon vielfach in der Literatur bemerkt wurde, das Injektionsgut leicht erwärmen (30—40°), da hiedurch die Resorption des in den Lymphsack der Tiere injizierten Harnmaterials gefördert wird. Die Tiere selbst hält man am besten während des Versuches bei Zimmertemperatur. Höhere Temperaturen fördern keineswegs die Reaktion, niedrige allerdings verzögern dieselbe.

Ein Umstand, welcher manchmal zu Fehlergebnissen führen kann, ist die Aufmerksamkeitslosigkeit und daher die versäumte Eliminierung der für das Versuchstier toxischen Stoffe des Harnes, über deren Beschaffenheit nichts bekannt ist. Diese Stoffe führen unter Umständen gar nicht so selten zum Tod der Versuchstiere oder können zumindest die Reaktion verzögern oder bei schwachen Injektionsdosen (nahe der Empfindlichkeitsgrenze) die Tiere fälschlich als reaktionslos erscheinen lassen. Ein Ausschütteln mit Äther und Traubenzuckerlösung versagt hierbei meistens. Diese toxischen Stoffe sind besonders störend, wenn zur Erfassung sehr niedriger Gonadotropin-gehalte im Harn, Konzentrationsverfahren angewendet werden müssen. Diese Verfahren beruhen auf Fällungsmethoden (z. B. mit Alkohol) oder auf Adsorptionsmethoden (z. B. unter Verwendung von Kaolin). Erstere eliminieren nur wenig die toxischen Stoffe, die Adsorptionsverfahren hingegen in ausreichendem Maße, so daß es möglich ist, dem einzelnen Versuchstier Hormonextrakte entsprechend einer Harnmenge von 40 ccm auf einmal zu injizieren. Hiemit wird die untere Grenze des Testbereiches, welche für Nativharn mit einem Gehalt von 1000—1500 i. E./L (Choriongonadotropin) liegt, in günstigen Fällen bis nahezu auf 50 i. E./L herabgedrückt. Dadurch können Harnen mit weit minderem Gehalt an Gonadotropinen als jene aus der Zeit einer Schwangerschaft der quantitativen Analyse zugeführt werden (z. B. Harnen klimakterischer Frauen). Für die Bestimmung der gonadotropen Gehalte in Harnen von gesunden Männern und ebensolchen nichtschwangeren und nichtklimakterischen Frauen mit kleinsten Wirkstoffgehalten, ist aber auch diese Methode noch unzureichend. Für diese Art von Harnen hat sich die Ultrafiltration sehr gut bewährt. Mittels Druckapparat und Cellophanfilter lassen sich die gonadotropen Hormone in diesen Fällen quantitativ (sie passieren das Filter nicht) unter weitestgehender Eliminierung der toxischen Stoffe erfassen. Bei Anwendung dieser Methode ist es möglich, auch nur einige wenige Einheiten an Gonadotropinen im Liter Harn nachzuweisen. Es gibt somit praktisch keinen Bereich des Gonadotropingehaltes im Harn, welcher nicht durch eine der drei Methoden erfaßt werden könnte.

Da sowohl das Choriongonadotropin, wie auch das PMS-Gonadotropin die Krötenreaktion im gleichen Sinne auslösen (es wirken auch die hypothysären Hormone), so kann man alle diese Hormone an der Kröte quantitativ bestimmen, allerdings aber qualitativ nicht unterscheiden und nur für den follikelstimulierenden Faktor (nach dem Int. Standard des PMS) und für den luteinisierenden Wirkstoff (nach dem Int. Standard des Choriongonadotropins) genaue, d. h. berechenbare Angaben machen. Durch die

experimentellen Ergebnisse der qualitativen Gonadotropinteste mittels anderer Methoden (Rattenteste) wissen wir, daß nach der Kastration und in der Menopause überwiegend follikelstimulierendes Hormon im Harn ausgeschieden wird. Im Falle der Untersuchung und quantitativen Bestimmung derartiger Harnbezieher wir uns daher bei den Berechnungen auf die Grenzwertdosis nach dem Int. Standard des PMS<sup>3)</sup>.

Hinsichtlich der Normalwerte des Gehaltes an Gonadotropinen im Harn können kurz folgende Ausscheidungsmengen für die einzelnen Altersstufen nach unseren bisherigen Erfahrungen angeführt werden<sup>4)</sup>:

(Int. Einheitsangaben im 24-Stundenharn.)

Kindheit: In beiden Geschlechtern sehr geringe Werte (entsprechend dem geringen Wachstum der Gonaden): zirka 2—5.

Präpubertät: Leichtes Ansteigen der Werte, insbesondere bei Mädchen zu beobachten: bis zu 10.

Pubertät: Mädchen zeigen nach der Menarche oft ein rasches Ansteigen der Werte bis zu den Normalwerten der Erwachsenen: bis zu 20. Knaben zeigen im allgemeinen etwas geringere Werte, als Mädchen gleichen Alters.

Frauen: zirka 20—50<sup>5)</sup>.

Männer: zirka 20—50.

Klimakterium: Bei Frauen wesentlich erhöhte Werte 50—400 (PMS!)<sup>6)</sup>. Bei Männern zeigt sich, wenn auch nicht so regelmäßig, zur Zeit des Erlöschens der Genitalfunktionen nur ein leichter Anstieg über die Normalwerte des vorhergehenden Lebensabschnittes.

Schwangerschaft: Extrem erhöhte Ausscheidungswerte (Angabe pro Liter!):

bis zur 3. Woche . . . . .	1000— 20.000 i. E./L.
3.— 6. Woche . . . . .	— 80.000 i. E./L.
7.—12. Woche . . . . .	—200.000 i. E./L.
12.—16. Woche . . . . .	—100.000 i. E./L.
ab der 16. Woche . . . . .	2000— 40000 i. E./L. (s. Abb. 2)

<sup>3)</sup> Eine mittels des Galli-Maini-Testes durchgeführte Gehaltsbestimmung an frischen Rinder-, Kalbs- und Schafshypophysen sei hier nebenbei angeführt: Die Teste ergaben im Durchschnitt einen Gehalt an 610 (R), 1140 (K) und 3650 (S) i. E. (PMS) pro Gramm Frischdrüsensubstanz und damit ein Verhältnis von R:K:S = 1:2:6, woraus hervorgeht, daß die Schafshypophysen für Implantationszwecke besonders geeignet erscheinen.

<sup>4)</sup> Die in der Literatur angeführten und zum Teil in eigenen Versuchen nachgeprüften Werte für den Gonadotropingehalt im Blut ergeben, daß sich der Gehalt in beiden Flüssigkeiten parallel bewegt, d. h. einem höheren Blutwert auch ein höherer Harnwert und umgekehrt entspricht. Daraus geht hervor, daß die Gonadotropine zweifelsohne rasch zur Ausscheidung kommen und nicht etwa wie die Östrogene in einer biologisch inaktiven Form im Blut gespeichert werden können, so daß der Blut- und Harnspiegel bei diesem Hormon gegenläufige Schwankungen zeigt.

<sup>5)</sup> Während des Zyklus zeigen sich Schwankungen im Bereich der angegebenen Normalwerte. Die höchsten Werte finden sich meist kurz vor dem Follikelsprung (Bestimmung des Ovulationstermines ist durch Feststellung der Spitzenausscheidung möglich!). In der Follikelhormonphase überwiegt die FSH-Komponente, nach der Ovulation das luteinisierende Hormon.

<sup>6)</sup> Bei Frauen sind im Präklimakterium im Zusammenhang mit einer Hyperfollikulämie oft niedrigere Werte zu verzeichnen, ansonsten steigen die Werte allmählich, manchmal sprunghaft zu beachtlich hohen Ausscheidungsmengen an und können auch nach der Menopause noch durch längere Zeit auf dieser Stufe stehen bleiben (siehe Abb. 1).

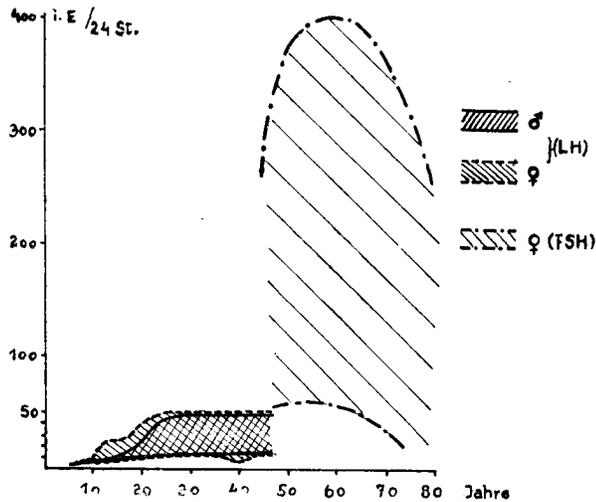


Abb. 1: Versuch der Darstellung der Gonadotropin-Ausscheidung während des Lebenslaufes.

Daraus ergibt sich in Übereinstimmung mit den Resultaten anderer Untersucher, daß die höchsten Werte in der 6.—8. Woche einer normalen Schwangerschaft zu finden sind. Dann folgt ein fast ebenso steiler Abfall bis zur 16. Woche. In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft sind die Werte verhältnismäßig niedriger und können selbst die 2000-Einheitengrenze unterschreiten. In dieser Zeit nach normalem Ansatz mit Nativharn (1—2 ccm) durchgeführte Galli-Mainini-Teste verbleiben daher nicht selten negativ. (Fehlerquelle!) Hier können nur Konzentrationsverfahren den erhöhten Gonadotropinspiegel erfassen. Nach Lösung der Plazenta erfolgt ein rasches Absinken der Werte innerhalb von 72 Stunden. Bleibt plazentäres

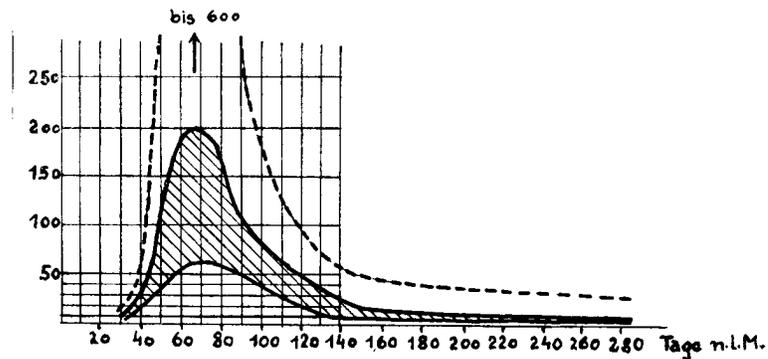


Abb. 2: Gonadotropingehalt während der Schwangerschaft.  
 Im Blut ——— (i. E./ccm), nach verschiedenen Literaturangaben;  
 im Harn ——— (Normalbereich i. E. mal 1000 in 24 Stunden).

Gewebe zurück, dann sind mehr oder minder erhöhte Werte noch längere Zeit zu finden; so lange lebendes Choriongewebe vorliegt, bleiben auch die erhöhten Gonadotropinausscheidungen bestehen.

Durch die aufgezeigte Vorbehandlung, d. h. Reinigung (von toxischen Stoffen) und Konzentration des Harnes ist es möglich geworden, die Schwangerschaft hormonell schon im allerjüngsten Stadium nachzuweisen. Unter den nahezu 6000 Fällen, welche wir bearbeiten konnten, haben wir eine große Zahl von Bestimmungen mit positivem Ergebnis durchgeführt, bei welchen die Zeit des vergeblich erwarteten Menstruationseintrittes nur einige Tage überschritten war. Eine kleinere Zahl konnte noch vor dem erwarteten Menstruationstermin positiv erfaßt werden. Daraus geht hervor, daß es durchaus möglich geworden ist, eine Schwangerschaft von 12—16 Tagen (post conceptionem) zu diagnostizieren. Die unterste Grenze haben wir mit der positiven Bestimmung einer Gravidität von 9 Tagen post conceptionem

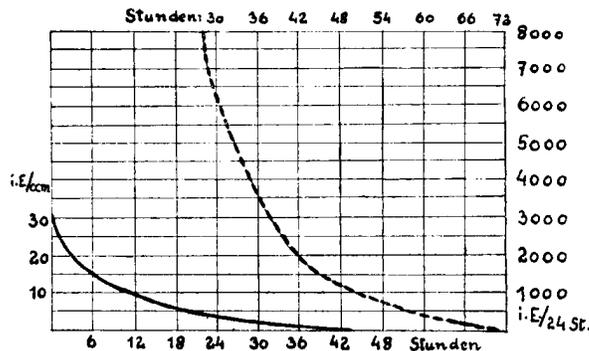


Abb. 3. Gonadotropingehalt nach Lösung der Placenta. Im Blut ———, im Harn - - - - (nach A. Albert u. J. Berkson).

erreicht. Bei diesen allerjüngsten Schwangerschaften bewegt sich der Gonadotropinspiegel etwa zwischen 800 und 2000 i.E./L. Derartig früh diagnostizierte Graviditäten ermöglichten an Hand von Kontrollbestimmungen, gegebenenfalls den Diagnoseverdacht auf extrauterine Fruchtentwicklung wesentlich zu unterstützen. In diesen Fällen von jungen ektopischen Schwangerschaften konnten wir beobachten, daß der Anstieg der Werte gegenüber den bei intrauterin sich weiterentwickelnden Früchten gefundenen Ausscheidungsmengen im allgemeinen wesentlich zurückbleibt. Auch bei einmaliger Bestimmung erhaltene niedrige Werte unterstützen bei vorliegenden anamnestischen Regelangaben die vom behandelnden Arzt geäußerten Verdachtsmomente hinsichtlich der extrauterinen Gravidität. Umgekehrt wurden in manchen Fällen zufolge derartiger Hormonbefunde auch nachträglich solche Anzeichen vom Arzt gefunden und zusammen mit diesen die Diagnose für eine extrauterine Schwangerschaft gestellt. Mittels der Hormonbestimmung allein ist allerdings eine solche Diagnose mit der notwendigen Sicherheit nicht zu stellen. Dies deshalb, da auch bei eingetretenem Fruchttod, wie auch bei Abortus imminens und Abortus incompletus ein niedriger Gonadotropinspiegel geradezu

obligatorisch ist. Die letztgenannten Fälle sind hingegen durch die Hormonbestimmung allein mit größter Sicherheit zu erfassen. Mehrfache quantitative Analyseergebnisse mit abnormal sich senkenden Werten kündigen nach einer zunächst normal verlaufenen Schwangerschaft den bevorstehenden Abortus an. In diesen Fällen kann der Arzt noch rechtzeitig für die Erhaltung der Gravidität Vorsorge treffen<sup>7)</sup>. Nach restlos erfolgtem Abortus und nach Fruchttod sinkt der Gonadotropinspiegel innerhalb von 72 Stunden zu niedrigsten Werten ab. Plazentaresten erhalten längere Zeit einen erhöhten Spiegel.

Schwieriger liegen die Verhältnisse, wenn die Frage des Fruchttodes in höheren Schwangerschaftsmonaten gestellt wird, da zu dieser Zeit der Hormonspiegel, wie oben erwähnt wurde, auch bei normal weiterverlaufenden Schwangerschaften sehr niedrig sein kann. Mehrmalige genaue quantitative Gonadotropinbestimmungen im Verlaufe von 3—5 Tagen liefern uns jedoch hier zu eindeutigen (später verifizierten) Befunden kommen.

Quantitative Gonadotropinbestimmungen erweisen sich auch als wertvolle Stütze für die Feststellung von pathologischen Schwangerschaften, d. i. von Blasenmole und Chorionepitheliom. Hier sind extrem hohe Ausscheidungen, über 200.000 i. E./L., die Regel (wir fanden Werte bis zu 6 Mill.), niedrige, d. h. Schwangerschaftsnormalwerte, die Ausnahme. Für die weitere hormonanalytische Stützung der Diagnose — Blasenmole, Chorionepitheliom — ist die bekannte Beobachtung, daß bei diesen beiden pathologischen Formen die Follikelhormonwerte zum Unterschied von jenen bei normalen Schwangerschaften der gleichen Dauer sehr tief liegen, von Bedeutung. Bei Blasenmolen mit niedrigem Gonadotropinspiegel ist anzunehmen, daß, sofern das Gewebe überhaupt noch lebt, die Verbindung zum mütterlichen Blutkreislauf nicht mehr besteht. Besonders wichtig aber sind derartige Hormonbestimmungen für die Zeit nach der operativen Entfernung der Blasenmole oder des Chorionepithelioms. Normalerweise sinkt der Spiegel nach dem erfolgten Eingriff rapid auf niedrige und schließlich normale Gonadotropinwerte ab. Manchmal aber sinkt die Ausscheidungsmenge der genannten Hormone langsamer; in diesen Fällen sind die in den vielfach begleitend auftretenden Luteinzysten massenhaft gespeicherten gonadotropen Hormone dafür verantwortlich. Ein abermaliger Anstieg zeigt hingegen nach einer Blasenmole die Bildung eines Chorionepithelioms, nach letzterem metastatische Prozesse an<sup>8)</sup>.

Soweit diagnostische Gonadotropinbestimmungen während der Schwangerschaft durchgeführt werden, ist stets auf die Schwangerschaftsdauer Bedacht zu nehmen, insbesondere bei den oft notwendigen Doppel- oder Mehrfachbestimmungen, da das Steigen und Fallen der Werte im normalen Ablauf der Entwicklungsprozesse (siehe Abb. 2) nicht mit pathologischen Wertänderungen verwechselt werden dürfen. Man muß an Hand der anamnestischen und klinischen Daten gleichsam wissen, an welcher Stelle der Schwangerschafts-Gonadotropin-Kurve man sich in den zu untersuchenden Fällen befindet. Stets ist daher in heiklen Fällen eine möglichst genaue Absprache mit dem behandelnden Arzt angezeigt, ja notwendig. Schließ-

<sup>7)</sup> Wiederholte Gonadotropinbestimmungen ermöglichen auch, allenfalls im Verein mit Progesteronbestimmungen eine prophylaktische Beurteilung bei Abortus habitualis.

<sup>8)</sup> Auch in einigen Fällen von subchorealem Hämatom konnten wir im Harn niedrige Gonadotropinwerte im Bereich von 250 i. E./L nachweisen.

lich muß man sich stets bei der Beurteilung aller Gonadotropinbestimmungen während der Schwangerschaft der Tatsache bewußt sein, daß a) nur ein lebendes Choriongewebe höhere Ausscheidungsmengen dieses Hormones verursacht und b) daß diese Ausscheidungswerte entsprechend der Größe des vorhandenen chorialen Zellverbandes zu finden sind.

Der Galli-Mainini-Test wird auch vielfach zur Diagnose: Gravidität oder (und) Myom herangezogen. Die quantitative Testform kann auch, allenfalls im Verein mit quantitativen Follikelhormonbestimmungen, zur kausalen Klärung von Amenorrhöen herangezogen werden. In allen Fällen einer Insuffizienz der Keimdrüsen, die ihren Ursprung in diesen selbst hat, sind die Gonadotropinausscheidungen beachtlich hoch und beinhalten gleich jenen nach Kastration hauptsächlich die FSH-Komponente der gonadotropen Hormone. Liegt andererseits die Ursache der Amenorrhöe in der Hypophyse, findet man unternormale Ausscheidungswerte vor. Kombinierte quantitative Hormonanalysen, Hormonspiegelbestimmungen (hier Gonadotropin und Follikelhormon) sind ferner wichtig für die Beurteilung präklimakterischer und klimakterischer Beschwerden und es kann der Eintritt in diesen Lebensabschnitt hormonell festgestellt werden. (Zu dieser Zeit wird auch vielfach die Differenzialdiagnose, -klimakterische oder Schwangerschaftsamenorrhöe gefordert). Präklimakterische Beschwerden und Ausfallerscheinungen sind oftmals von einem unternormalen Gonadotropin- und normalen bis übernormalen Follikelhormonspiegel, jene des Klimakteriums von meist ziemlich hohen Gonadotropin- und sehr niedrigen Follikelhormonausscheidungen im Harn begleitet. Demnach wird auch die zur Linderung dieser Beschwerden notwendige Hormontherapie zu variieren sein.

Eine beachtliche Stütze ergeben quantitative Bestimmungen der gonadotropen Hormone auch bei der Beurteilung der Ursachen verschiedener Entwicklungsstörungen (somatischer und psychischer Art) von Jugendlichen. Bei verzögertem Descensus, Kryptorchismus (niedrige Werte), bei primärem Hypogonadismus (normale Werte; Ursache in den Testes selbst gelegen), bei sekundärem Hypogonadismus deuten niedrige Werte auf hypophysäre Insuffizienz hin. Auch bei Hypogonadismus junger Frauen zeigt sich vielfach eine hypophysäre Schwäche, desgleichen bei verschiedenen Formen der Fettsucht.

Hohe Ausscheidungsmengen lassen sich bei Fällen von Hodentheratom fast regelmäßig feststellen. Hier sind meist „Schwangerschaftswerte“ gefunden worden. Metastatische und rezidivierende Prozesse konnten mittels des Hormonspiegels frühzeitig, oft noch vor der klinischen Erfassung, diagnostiziert werden. Auch unter unseren Bestimmungen hatten wir mehrere derartige Fälle, worüber an anderer Stelle berichtet werden soll. In der Literatur finden sich immer wieder Hinweise auf erhöhtem Gonadotropinspiegel bei genitalem und extragenitalem Karzinom.

Bemerkenswert ist, daß bei M. Cushing die gonadotropen Hormone ebenso wie die 17-Ketosteroide-Werte stark schwanken. Immerhin scheint die Differenzierung zwischen Internalismus und Basophilismus mittels der Bestimmung der beiden genannten Hormone möglich zu sein. Nach H. J. Urban und neuerdings nach W. Soucek ist mittels der Gonadotropinbestimmung, hier allerdings im Subokzipitalliquor, durch positive Reaktion die Diagnose auf Basophilismus leichter zu erstellen.

Eine erhöhte Gonadotropinausscheidung begleitet vielfach das Bestehen von Hypophysentumoren; niedrige Werte werden hingegen bei Simmondscher Erkrankung, beim Laurence-Moon-Biedlischen Syndrom und bei Dercum'scher Erkrankung angegeben.

Die enge funktionelle Verknüpfung zwischen Hypophyse und Zwischenhirn ist die Ursache, daß sich auch bei Fällen mit Abweichungen vom normalen sexuellen Verhalten und neuro-vegetativen Krankheitsbildern von der Norm abweichende Gonadotropinwerte feststellen lassen und solcherart wichtige Hinweise für eine allfällige Hormontherapie durch deren Bestimmung gegeben werden können.

Schließlich darf auch nicht übersehen werden, daß bei schweren organischen Krankheiten (unabhängig von primären Funktionsänderungen der Hypophyse oder von direkten Störungen im endokrinen System) niedrige Gonadotropinwerte im Sinne des Selyeschen Adaptationssyndrom auftreten können.

#### Literatur

- A. Albert and J. Berkenson: *J. clin. Endocrinol.* 1951, 11. — Chr. Bomskov: *Methodik der Hormonforschung*, Leipzig 1937. — E. Brazel: *Med. Welt* 1951, 24. — O. Brunner: *Wr. Klin. Wschr.* 1952, 32. — W. v. Buddenbrock: *Hormone. Vergl. Physiologie*, Bd. IV, 1951. — J. H. Burn: *Biolog. Auswertungsmethoden*, Berlin 1937; *Biological Standardization*, London 1950. — W. Frisch: *Dtsch. Med. Wschr.* 1952, 32. — C. Galli-Mainini: *La Semana Médica* 1947, 54; *Rev. Soc. Argent. Biol.* 1947, 23; *Acta Endocrinol. Gynec.* 1948, 1. — A. L. Haskins and A. I. Sherman: *Endocrinology* 1949, 44; *J. of clin. Endocrinol. and Metabol.* 1952, 13. — B. A. Houssay: *Rev. Soc. Argent. Biol.* 1930, 23. — A. Kment und F. X. Wohlzogen: *Wr. Tierärztl. Mschr.* 1950, 10. — P. Lilie und H. Hartleb: *Neue Med. Welt* 1950, 22. — B. Manstein u. F. Schmidt-Hoensdorf: *Dtsch. med. Wschr.* 1949, 74. — E. Philipp: *Die Hormone d. Plazenta*. In: *Biol. u. Pathol. d. Weibes* (Seitz L.), Wien 1945. — W. Radetzky: *Dtsch. med. Wschr.* 1952, 14. — G. Schaible und E. Schlüren: *Dtsch. med. Wschr.* 1952, 19. — W. Schlör: *Dtsch. med. Wschr.* 1950, 49. — Schmidt-Elmerndorff und R. Maschke: *Med. Klinik* 1951, 41. — F. L. Schweitzer: *Z. f. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforschg.* 1951, 5. — H. Siegmund: *Blasenmole und malignes Chorionepitheliom*. In: *Biol. u. Pathol. d. Weibes* (Seitz-Amreich), 1944. — R. A. Smith, A. Albert, L. M. Randall: *Americ. J. Obst. and Gynec.* 61, 1951. — W. Soucek: — Sunderman-Boerner: *Normal Values in Clinical Medicine*. Philadelphia-London, 1950. — Tonutti: *Neue Welt* 1952, 42. — G. Werh: *Die pharmazeut. Industrie XIV/1952*. — I. Weis: *Subs. medica* 1950, 2. — R. B. Wilson, A. Albert and L. M. Randall: *Am. J. Obst. and Gynec.* 1949, 58. — F. X. Wohlzogen: *Wr. Tierärztl. Mschr.* 1950. — B. Zondek, Sulman and Black: *J. of Americ. Med. Ass.* 1948.

DEZEMBER 1952

195

## ÜBERSICHTEN

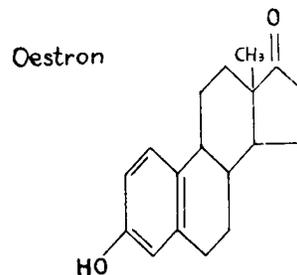
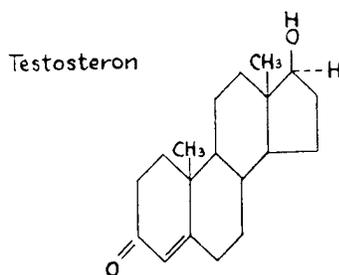
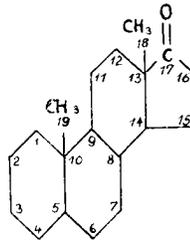
### ÜBER METHODIK UND WERT QUANTITATIVER HORMONBESTIMMUNGEN

#### II. 17-Ketosteroide

Von Heinrich Iselstöger  
(Hormonanalytisches Laboratorium, Sanabo-Wien)

Von den quantitativen Bestimmungen der verschiedenen Steroide aus dem Harn hat sich jene für die 17-Ketosteroide am meisten eingebürgert, d. h., wird am meisten verwendet. Hiefür liegen vor allem zwei Gründe vor. Zunächst ist die Tatsache festzuhalten, daß die Bestimmung dieser Gruppe von Steroiden vielfache Rückschlüsse auf verschiedene Krankheitsgeschehen ermöglicht. Ferner wurden für diese Untersuchungen mehrere rein chemische Bestimmungsmethoden und zahlreiche modifizierte Verfahren ausgearbeitet, die verhältnismäßig einfach und daher für eine routinemäßige Anwendung geeignet sind.

Grundskelett  
der  
17-Ketosteroide



In der Reihe der Steroide sind die 17-Ketosteroide, wie schon der Name andeutet, durch ein doppeltgebundenes Sauerstoffatom in der Stellung C<sub>17</sub> in der Ringstruktur gekennzeichnet.

Sie beinhalten zum Teil androgene Wirkstoffe (z. B. Androsteron), zum Teil solche mit bisexueller Wirkung (Androstendion), ferner Verbindungen ohne androgene Wirkung (Ätiocholanolon); schließlich sind auch Östrogene (Oestron) in dieser Gruppe vorhanden. Man darf daher keineswegs die 17-Ketosteroidebestimmung mit der Erfassung des männlichen Hormon-

komplexes gleichsetzen. Bei den derzeit zur quantitativen Erfassung der 17-Ketosteroide angewendeten Bestimmungsverfahren werden die östrogenen Anteile dieser Steroidgruppe im Verlaufe der chemischen Präparation ausgeschieden und einer gesonderten Bestimmung unterzogen. Schließlich darf auch nicht übersehen werden, daß das Testosteron, der betont androgenwirksame testikuläre Wirkstoff, bei den hier in Frage stehenden Bestimmungsmethoden nicht erfaßt werden kann, da dieses Hormon nicht zu den 17-Ketosteroiden zählt. Indirekt wird aber auch das Testosteron zum Teil miterfaßt, da es im Hormonstoffwechsel vorwiegend als Androsteron, einem 17-Ketosteroid, im Harn ausgeschieden wird.

Es sei zunächst hier kurz der Darstellungsgang der 17-Ketosteroide aus dem Harn skizziert und dabei die Gruppen der verschiedenen Harnsteroiden (bisher zirka 50 isoliert!) gestreift. Im einzelnen sei auf die mehrfachen und genauen Darstellungen über die Methodik der Bestimmung der Ketosteroide (chemische Eliminierung und Reinigung aus dem Harn, Berechnung der Werte usw.) in den Arbeiten Zimmermanns hingewiesen.

Für die chemische Aufschließung des Harns zur quantitativen Gewinnung der Steroide ist zunächst die Säurehydrolyse des Harns notwendig, da jene zum größeren Teil in veresterter Form (an Schwefel- oder Glukuronsäure gebunden) ausgeschieden werden. Daran schließt sich die Extraktion mit organischen Lösungsmitteln (Benzol, Äther, Tetrachlorkohlenstoff u. a.) und die Reinigung des Extraktes von sauren Verunreinigungen mit Sodalösung. Durch Ausschütteln mit Natronlauge werden sodann die phenolischen Steroide aus dem Stammextrakt eliminiert. Aus der so abgezweigten, natronalkalischen Fraktion können die Östrogene (phenolische Steroide, darunter das bereits erwähnte Östron als phenolisches 17-Ketosteroid) entweder der biologischen oder chemischen Bestimmung zugeführt werden.

Der zur Trockene gebrachte Rückstand des Stammextraktes beinhaltet schließlich die sogenannten neutralen 17-Ketosteroide, daneben aber auch noch die Gruppe der alkoholischen, nicht ketonischen Steroide (z. B. Pregnandiol) und stabile Kortikoide. Die meisten Vertreter dieser letzten Gruppe sind sehr empfindlich und werden bei der hydrolytischen Aufspaltung leicht zerstört.

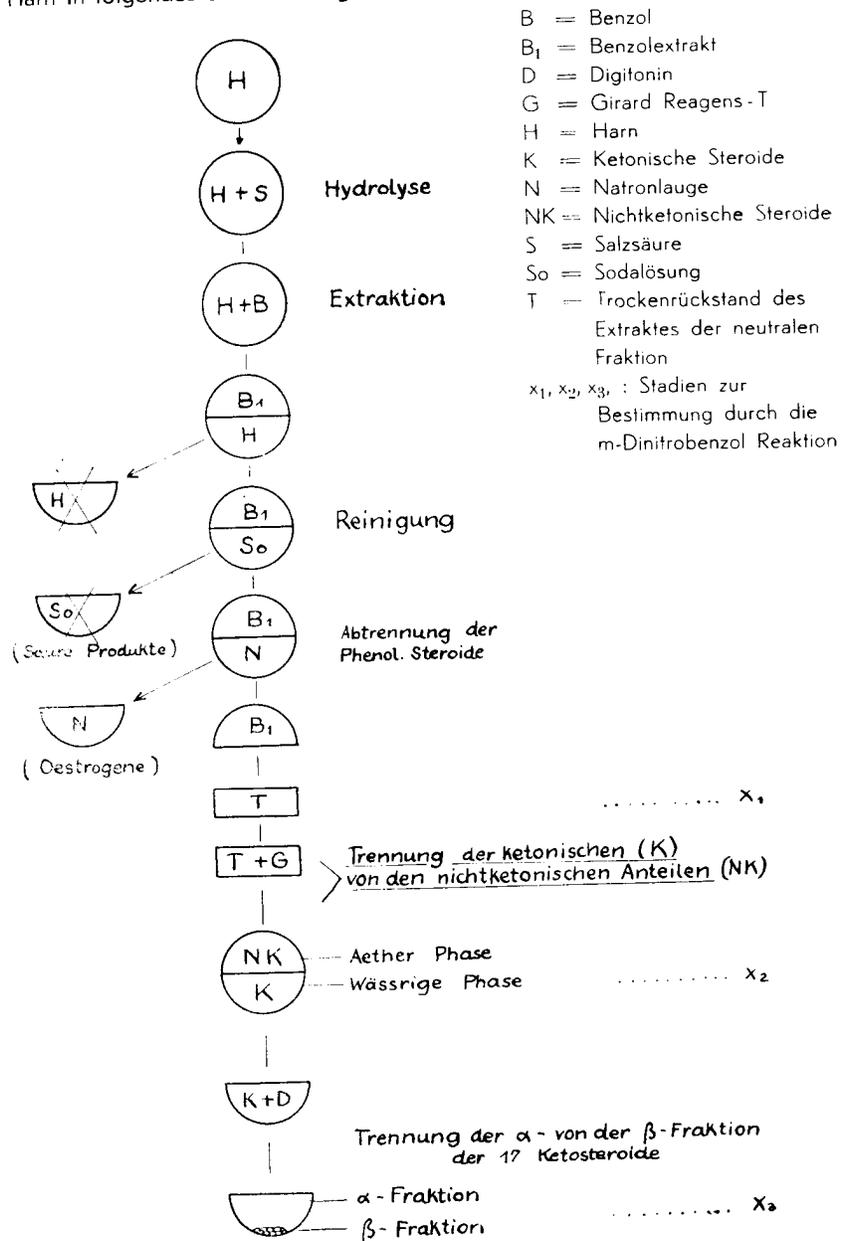
Die Trennung der genannten ketonischen von der nichtketonischen Gruppe der Steroide läßt sich mittels des Girard-Reagens-T (Trimethylacetylhydrazid-ammoniumchlorid) durchführen. Die Ketone werden hiedurch in Hydrazone übergeführt, welche in der wäßrigen Phase verbleiben, während die Nichtketone mit Äther extrahiert und nach chemischer Weiterverarbeitung gravimetrisch bestimmt werden können. Die in der wäßrigen Fraktion verbleibenden Hydrazone werden durch Salzsäure gespalten und die nun wieder freigewordenen Ketosteroide gleichfalls mit Äther ausgezogen. Damit ist eine weitgehende Trennung und Reinigung der Ketosteroide erfolgt. Jedoch ist es möglich, diese Ketone noch einer weiteren Teilung in eine  $\alpha$ - und eine  $\beta$ -Fraktion zu unterwerfen. Die Steroide der erstgenannten Reihe besitzen eine Hydroxylgruppe am  $C_3$ -Atom, und zwar in zwei räumlich verschiedenen Konfigurationen, in der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Stellung.

Beide Modifikationen unterscheiden sich durch ihre Fällbarkeit mittels Digitonin. Nur die  $\beta$ -Steroide werden gefällt und können so von den in Lösung verbleibenden  $\alpha$ -Steroiden abgetrennt werden.

DEZEMBER 1952

197

Zusammenfassend läßt sich die Darstellung der 17-Ketosteroide aus dem Harn in folgendes Schema bringen:



Zur quantitativen Bestimmung der so aus dem Harn dargestellten 17-Ketosteroide dienen heute ausschließlich chemische Methoden. Soweit androgene Wirkstoffe vorliegen, ist für diese auch eine biologische Testung etwa durch die Hahnenkammethode (Kammwachstum der Kücken oder kastrierter Hähne) oder mittels des Samenblasentestes (an der kastrierten männlichen Ratte) möglich. Für Routinemethoden sind jedoch diese Methoden wegen der langwierigen Versuchsdauer und des kostspieligen Tiermaterials nicht geeignet und werden daher fast ausschließlich nur für wissenschaftliche Zwecke, im Sinne der Grundlagenforschung verwendet.

Die Grundlage für die chemische Methode der quantitativen Bestimmung der 17-Ketosteroide stellt die m-Dinitrobenzolreaktion nach Zimmermann dar. Die Ketosteroide geben zufolge des Gehaltes einer CO-CH<sub>2</sub>-Gruppe mit m-Dinitrobenzol in alkalischer Lösung bestimmte Farbreaktionen; bei Reinsubstanzen stellt sich eine rotviolette Färbung ein, bei Harnextrakten bilden sich violett-braune bis gelbbraune Farbgemische, welche charakteristische Absorptionsmaxima in einem gewissen Spektralbereich zeigen und so einer kolorimetrischen Bestimmung unterzogen werden können. Eine mittels einer Reinsubstanz (z. B. Androsteron) erstellte Eichkurve ermöglicht im Vergleich die Bestimmung und Berechnung der Werte der Harnsteroiden. Da sowohl im Harn andere Stoffe mit der Reaktionsgruppe CO-CH<sub>2</sub> enthalten sind und auch in den Reagenzien derartige Verunreinigungen enthalten sein können, werden die entstehenden Farben leicht durch diese verändert, d. h. das für die 17-Ketosteroidreaktion typische Spektrum durch andere Farben überlagert. Es gilt daher diese unerwünschten Verunreinigungen auszuschalten. Die entsprechende chemische Reinigung, Reinhaltung und ständige Überprüfung der verwendeten Reagenzien ist daher unbedingt notwendig. Die Nichtbeachtung dieser Tatsache ergibt nur allzuleicht eine Fehlerquelle bei der Bestimmung der Ketosteroide. Zur experimentellen und rechnerischen Eliminierung der störenden Harnchromogene gibt es verschiedene Möglichkeiten, über deren Einzelheiten auf die umfassenden Darstellungen in den Arbeiten von Zimmermann verwiesen sei. Die beste, allerdings etwas umständliche Methode der Ausschaltung dieser störenden Komponenten ist die Reinigung des Harnextraktes mittels des Girard-Reagens, die einfachste, die normal entwickelten Farben mit Äther oder Chloroform auszuziehen (Zimmermann, 1942, 1944, 1952, Cahen-Salter, 1944).

Auf der m-Dinitrobenzolreaktion Zimmermann fußend, wurden zahlreiche Modifikationen herausgebracht (Callow, Talbot, Cahen-Salter, Holtdorff-Koch, Friedgood u. a.). Eine abweichende Farbreaktion zur qualitativen und quantitativen Bestimmung der 17-Ketosteroide wurde von Pincus (1943) und eine andere von Dirscherl-Zilliken (1943, 1949) entwickelt. Nach Pincus ergeben 17-Ketosteroide beim Erhitzen mit Antimonchlorid und anschließender Verdünnung mit Eisessig eine meßbare blau-gelbgrüne Farbe, welche insbesondere durch Androsteron herbeigeführt wird, während Dehydroisoandrosteron mehr blasse, gelbbraune Töne liefert. Dehydroisoandrosteron hingegen gibt nach der Methode Dirscherl-Zilliken mit konz. Schwefelsäure und Verdünnung mit Wasser eine blauviolette Farbtonung, nicht aber das Androsteron, so daß hier eine Differenzialbestimmung auf einfache Weise ermöglicht wird.

DEZEMBER 1952

199

Zum Abschluß der kurzen Erwähnung der verschiedenen Bestimmungsverfahren für die 17-Ketosteroide, sei noch auf die chromatographische Adsorptionsmethode hingewiesen, wie sie insbesondere von Dingemans und Mitarbeiter (1946) weiterentwickelt wurde. Hierbei wird zunächst ein benzolisches Harnextrakt hergestellt und dieses dann in einer Aluminiumsäule (nach Brockmann) zur Adsorption gebracht. Durch Eluierung mittels abgestufter Benzol-Alkoholgemische werden in vielen einzelnen Arbeitsgängen die verschiedenen 17-Ketosteroide fraktioniert gewonnen und können dann mittels der Farbreaktionen nach Zimmermann und nach PinCUS mehr oder minder nebeneinander quantitativ erfaßt werden. Diese langwierige Methode ist jedoch für Routinezwecke im klinischen und praktischen Bereich nicht verwendbar.

Zusammenfassend sei betont, daß derzeit die Methode Zimmermann das einfachste und meist angewendete Verfahren zur quantitativen Bestimmung der 17-Ketosteroide aus dem Harn darstellt. Bei exakter Einhaltung der Verfahrensvorschriften und Verwendung reiner Chemikalien (z. B. aldehydfreier Alkohol) werden brauchbare und verlässliche Werte erstellt. Für klinische Zwecke ist es im allgemeinen nicht notwendig, die Trennung der ketonischen von den nichtketonischen Steroiden mittels dem Girard-Reagens durchzuführen; wohl aber ist diese Trennung im Falle der Bestimmung der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Fraktion notwendig.

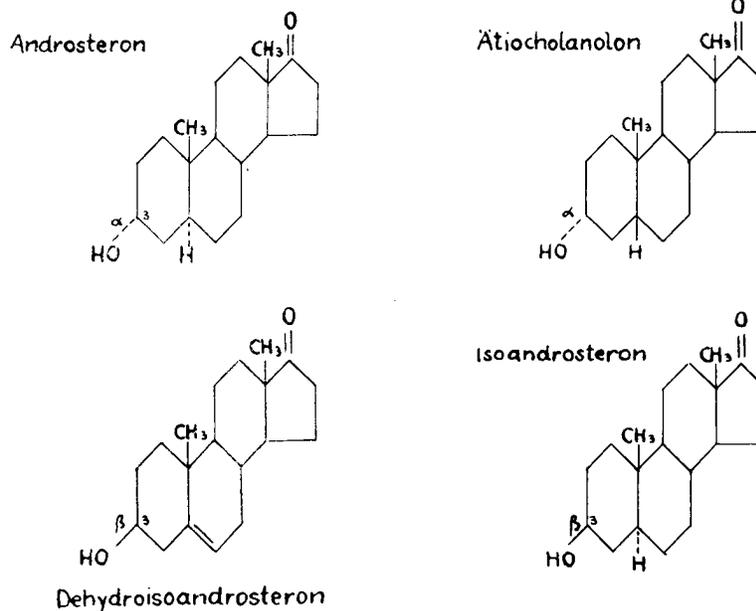
Die im Vergleich zu Androsteron gewonnenen Werte werden in mg angegeben und mengenmäßig auf die Ausscheidung im 24-Stunden-Harn bezogen. Die 24-Stunden-Harnmenge muß also stets bekannt sein, wenngleich für die angegebenen Bestimmungsverfahren nur eine kleine Teilmenge von zirka 50 ccm Harn benötigt wird.

Als Produktionsstätten der 17-Ketosteroide treten Testes und Nebennierenrinde auf. Ob auch die Ovarien hier einzubeziehen sind, ist noch nicht völlig klargestellt, wenngleich es eher wahrscheinlich ist, daß auch sie kleine Mengen androgener Wirkstoffe bilden können.

In den Testes wird unter dem Einfluß und Stimulierung des luteinisierenden Hormons des Hypophysenvorderlappens im Leydigischen Zwischengewebe das biologisch hoch aktive Androgen Testosteron gebildet und kommt als wenig androgen wirksames Androsteron, einem 17-Ketosteroid aus der  $\alpha$ -Reihe, als Isoandrosteron und dem biologisch völlig inaktiven Ätiocholanolon aus der  $\beta$ -Reihe im Harn zur Ausscheidung. Dieser direkte Zusammenhang kommt durch die gesteigerte Abgabe von 17-Ketosteroiden nach Medikation von Testosteron zum Ausdruck. Eine Anzahl von biologisch wirksamen und unwirksamen 17-Ketosteroiden wird in der Nebennierenrinde gebildet, wahrscheinlich unter dem Einfluß der adrenokortikotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens. So läßt sich auch ein Ansteigen der Ausscheidungsrate dieser Stoffe im Harn nach Gaben von ACTH beobachten. Histologische Veränderungen der Nebennierenrinde begleiten diese Aktivitätsänderungen und geben so einen weiteren direkten Hinweis auf die ursächlichen Zusammenhänge.

Bei der Beurteilung quantitativer Bestimmungen der 17-Ketosteroide ist in Betracht zu ziehen, daß beim Manne, wie schon erwähnt, ein beträchtlicher Teil derselben durch die endokrine Funktion der Testes über das Testosteron gebildet wird und es mag daher verständlich erscheinen, daß

sich die Normalausscheidungen dieser Stoffe im Harn beim Mann und bei der Frau quantitativ unterscheiden, indem jene beim Mann höher liegen als bei letzterer (Durchschnittswerte siehe unten). Niemals aber darf nach dem oben Gesagten die 17-Ketosteroidausscheidung dem Vorhandensein von androgenen Wirkstoffen im Körper gleichgesetzt werden. Ein erhöhter Ketosteroidwert beim Manne darf daher nicht ohne weiteres direkt einer erhöhten Testesfunktion, ein erniedrigter Harnspiegel einer verminderten gleichgesetzt werden. Bedenkt man ferner, daß, wie oben erwähnt wurde, auch der Funktionszustand der Hypophyse indirekt durch ihre Einwirkung



auf die Testes und auf die Nebennieren einen maßgeblichen Einfluß, auf die Ausscheidung der 17-Ketosteroide ausübt, so wird es begreiflich, daß es in den meisten Fällen nicht möglich ist, aus der Bestimmung der 17-Ketosteroide allein Rückschlüsse auf funktionelle Veränderungen im endokrinen System zu ziehen. Es ist in solchen Fällen vielmehr noch die quantitative Mitbestimmung anderer Hormone (z. B. des gonadotropen Hormons der Hypophyse und des Follikelhormons = Gesamthormonspiegel) heranzuziehen. Da jedoch die Nebennierenrinde äußerst fein auf die verschiedensten endogenen und exogenen Beeinflussungen vieler Körper- und Organfunktionen reagiert, kann und wird die Ausscheidung der 17-Ketosteroide allein als ein Indikator und damit auch als ein Diagnostikum für bestimmte Krankheitszustände gewertet. Daraus resultiert auch das vielseitige Interesse für diese Bestimmungen.

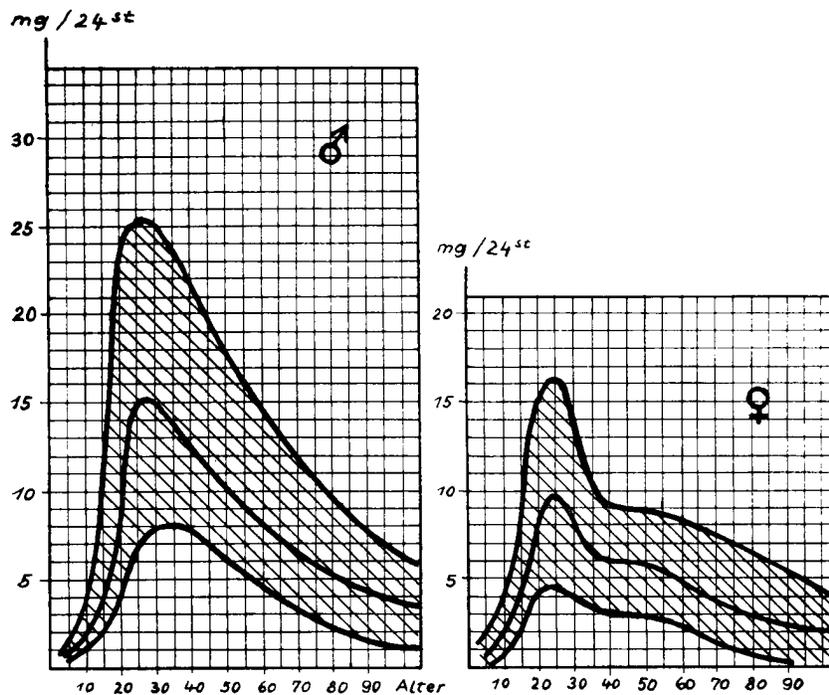
Die quantitative Erfassung der 17-Ketosteroide aus dem Blut ist wie jene der Sexual- und Hypophysenhormone zufolge des geringen Gehaltes

DEZEMBER 1952

201

desselben an diesen Stoffen mit den vorliegenden Methoden sehr schwer durchzuführen.

Quantitative Bestimmungen aus dem Harn wurden in vielen tausenden und zehntausenden Versuchen in den Laboratorien und Kliniken durchgeführt und man verfügt daher unter Zugrundelegung der Ergebnisse zahlreicher Veröffentlichungen über ein zum Teil bereits gesichertes und verlässliches Vergleichsmaterial. Selbstverständlich bleiben noch viele Fragen offen und es wird gerade die weitere Analyse der Stoffwechselfvorgänge in der Nebennierenrinde, die ja gegenwärtig im Brennpunkte des Interesses der

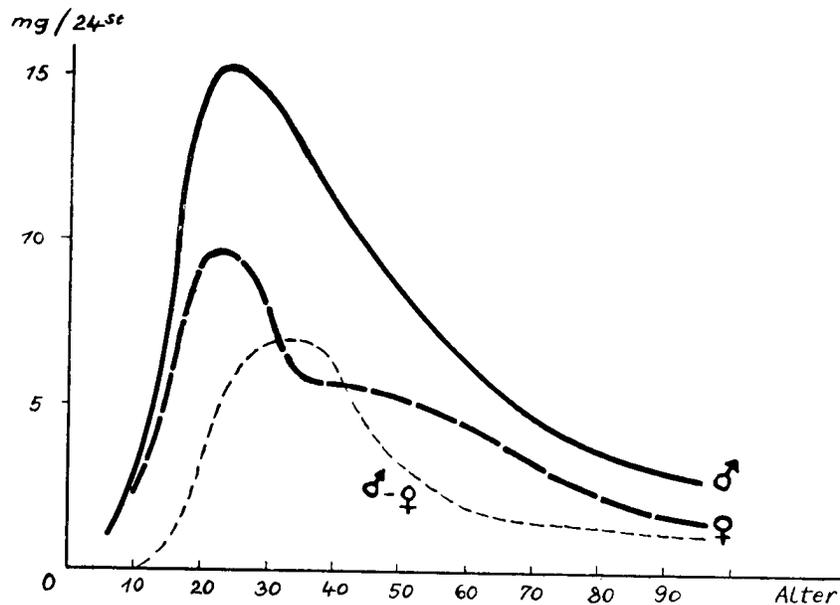


Normales Streuungsbereich der 17-Ketosteroide (Nach Hamburger).

medizinischen und naturwissenschaftlichen Arbeitskreise steht, noch manche Erweiterung unserer Kenntnisse über diese Probleme bringen und da und dort auch zu einer Änderung herrschender Meinungen führen. Insbesondere wird ein erhöhtes Gewicht auf die Miterfassung der nichtketonischen, alkoholischen Steroide zu legen sein, da diese normalerweise im Durchschnitt in gleicher Menge wie die neutralen 17-Ketosteroide im Harn ausgeschieden werden, während die Kortikosteroide und phenolischen Steroide mengenmäßig im Harn stark zurücktreten.

Hinsichtlich der Normalwerte der 17-Ketosteroidausscheidung darf vorweg bemerkt werden, daß sich diese innerhalb kleinerer Schwan-

kungen ziemlich gleichförmig verhalten. Die Durchschnittswerte (auf Androsteron bezogen) liegen beim Mann mit zirka 15 mg pro 24 Stunden um etwa  $\frac{1}{3}$  höher als bei der Frau mit zirka 10 mg. Dies hat zu der Annahme geführt, daß diese Dritteldifferenz auf die Beteiligung der Testes am Steroidstoffwechsel zurückzuführen ist. Ausscheidungsschwankungen von einem zum anderen Tag können auch bei normalen Personen in geringem Grade festgestellt werden, ebensolche im Verlaufe von 24-Stunden (Tages- und Nachtharn). Aus letzterem Grund wird auch die unbedingte Forderung, bei der Bestimmung der 17-Ketosteroide, auf die 24-Stunden-Harnmenge betont.



Darstellung des vermutlich auf die Testosteronproduktion des Testes zurückzuführenden Anteiles an der 17-Ketosteroidausscheidung (nach Hamburger).

Im allgemeinen sind aber die Werte bei gesunden Personen ziemlich gleichförmig und zeigen auch bei normal-physiologischen Zustandsänderungen (z. B. während des Menstrualzyklus der Frau und während der normalen Schwangerschaft) nur kleine und beziehungslose Schwankungen. Andererseits aber sind es mannigfache Störungen des endokrinen Systems und zahlreiche, verschiedentlich abnormale Körperzustände, welche letztlich auf den Stoffwechsel der Nebennierenrinde einwirkend, zum Teil signifikante Ausscheidungsraten bewirken.

Verfolgt man die normale Ausscheidung der 17-Ketosteroide im 24-Stunden-Harn während der einzelnen Lebensabschnitte, so ergibt sich folgendes Bild\*):

\*) Mittelwerte, mg/24 h

DEZEMBER 1952

203

## Kindheit:

In beiden Geschlechtern bis zum 8. Lebensjahr 1—2  
 in beiden Geschlechtern vom 8.—11. Lebensjahr 4—6  
 (hiebei zeigen die Knaben etwas höhere Werte als die Mädchen).  
 Knaben: 11.—14. Lebensjahr 10  
 (stärkere Zunahme zufolge beschleunigten Wachstums der Testes und  
 Auftreten der ersten Anzeichen von sek. Geschlechtsmerkmalen. Hor-  
 monproduktion der Testes!)

Mädchen: 11.—14. Lebensjahr 6  
 Knaben: 14.—18. Lebensjahr bis 15  
 Mädchen: 14.—18. Lebensjahr bis 10  
 (Erreichung der Normalwerte der Erwachsenen).

Geschlechtsreife Phase: Männer 15  
 Frauen 10

Die Streuungsbereiche der Normalwerte der Männer und Frauen überschneiden sich dabei in den oberen und unteren Grenzwerten.

Die Ausscheidungsspitzen werden in beiden Geschlechtern etwa im 25. Lebensjahr erreicht. Von da ab sinken die Werte beim Mann allmählich ab. Bei der Frau ist dagegen eine deutlichere Verminderung der Werte bis zum 35. Lebensjahr zu beobachten. Sodann bleibt der Ausscheidungsspiegel ziemlich gleichförmig bis etwa zum 60. Lebensjahr bestehen und geht erst dann allmählich auf niederere Werte zurück.

Schwangerschaft: Keine signifikanten Änderungen der 17-Ketowerte. Von einigen Untersuchern wurde ein leichtes Ansteigen während der 2. Hälfte der Schwangerschaft festgestellt. Nach Dobriner soll sich während der Schwangerschaft die qualitative Zusammensetzung der 17-Ketosteroidfunktion wesentlich ändern.

Klimakterium: Meist keine wesentlichen Änderungen des eingeschlagenen Verlaufes. Manchmal jedoch etwas erhöhte Werte, die auf eine zu dieser Zeit vermehrte Aktivität der Nebennierenrinde hinweisen.

Senium: In beiden Geschlechtern Rückgang der Ausscheidung. Beim Mann bis zu 4—5, bei der Frau bis zu 2.

Die Rückgänge in der Ausscheidung sind beim Mann im vorgeschrittenen Alter vor allem auf den Ausfall der Testes und in beiden Geschlechtern auf die verminderte Aktivität der Nebennierenrinden zurückzuführen und gleichen ungefähr den Ausscheidungsraten bei Jugendlichen. Gerade die annähernde Gleichheit der Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Kindes- und im Greisenalter ist eine weitere Bestätigung für die Ansicht, daß die Nebennierenrinden als Hauptquelle der Bildung dieser Steroide darstellt.

Die  $\beta$ -Fraktion, durch Digitoninfällung abgetrennt, beträgt normalerweise nur bis zu 15% der gesamten 17-Ketosteroide.

Im Vergleich der durch biologische Testung gewonnenen Werte für Androgene zu jenen der Gesamt-17-Ketosteroide, liegen erstere tiefer als die letzteren. Dieses relative Vergleichsergebnis wird durch die Tatsache, daß nur ein Teil der 17-Ketosteroide androgene Wirkung zeigt, erklärt.

Die angeführten Werte stellen, wie erwähnt, Durchschnittswerte aus einer sehr großen Anzahl von Bestimmungen dar. Aus diesen Bestimmungen ließ sich auch eine gewisse Streuungsbreite abgrenzen (Abb.). Diese erscheint zunächst vor allem zur Zeit der höchsten Ausscheidung, etwa

im 25. Lebensjahr, etwas größer. Hiezu ist aber zu bemerken, daß, soweit es sich in den vielen tausenden Bestimmungen wirklich um völlig gesunde Personen gehandelt hat, die extremen Grenzwerte seltener erreicht werden und ja auch bei völlig Gesunden Schwankungen von Tag zu Tag in einem Betrag bis zu 20—25% vorkommen können, so daß bei vielen durchgeführten einmaligen Bestimmungen solche Randlagen zufällig erreicht werden können. Mehrfach wiederholte Bestimmungen an einer Person können diese Umstände ausgleichen.\*) Da jedoch solche Schwankungen außerhalb von Krankheitsstadien, und, wie wir später noch ausführlicher erwähnen wollen, sicherlich größtenteils durch „Stress-Situationen“ verursacht werden, sind sie daher auch bei mehrmaliger Bestimmung kaum jemals mit Sicherheit auszuschließen. Daher dürfen nur signifikante Abweichungen von den Normalwerten zur alleinigen, d. h. im wesentlichen nur auf den 17-Ketosteroidwert gestützten, diagnostischen Beurteilung von Krankheitsgeschehen herangezogen werden. Liegen andere, richtungsweisende klinische Symptome und Befunde oder bei hormonellen Störungen weitere quantitative Hormonbestimmungen vor, so vermögen auch kleinere Differenzen gegenüber den Normalwerten brauchbare und wertvolle Hinweise zu geben.

Inwieweit „Stress-Situationen“ die Ausscheidung der 17-Ketosteroide auch im gesunden und normalen Lebensablauf beeinflussen können, geht aus dem Umstand hervor, daß die Ausscheidung im Schlafzustand niedriger, im Wachzustand erhöht ist. Die Ausscheidungsspitze liegt am Morgen nach dem Aufstehen. Das Verhältnis der pro Stunde ausgeschiedenen Menge an 17-Ketosteroiden während des Schlafes beträgt zu jener des Wachseins zirka 1 : 1,6.

Da sich während des Menstruationszyklus keinerlei rhythmische Ausscheidungsänderungen zeigen, ist der Zeitpunkt der Sammlung des Harns für die Bestimmung der Ausscheidungsraten der 17-Ketosteroide auch bei Frauen keineswegs zeitlich fixiert.\*\*) Stets aber bleibt, wie schon erwähnt, die Einbeziehung der gesamten 24-Stundenharnmenge in Berechnung der Werte notwendig. Gerade die ungenaue Harnsammlung ist neben der nicht präzisen Beachtung der chemisch-technischen Durchführungsbestimmungen (Verwendung von unreinen Reagenzien, Fehler bei der optischen Messung der Farbwerte im Stufenphotometer und bei der experimentellen und rechnerischen Korrektur der störenden Farbwerte) die Hauptquelle von unrichtigen oder zumindest unzulänglichen Bestimmungsergebnissen. Es sind daher die Patienten oder das verantwortliche Pflegepersonal zur genauesten Sammlung des Harns zu verhalten.

Es ist ferner für die richtige Beurteilung der durch quantitative Bestimmungen gewonnenen Werte der 17-Ketosteroidausscheidung notwendig, sich die wichtigsten Umstände, welche von der Norm abweichende Ausscheidungsraten bewirken, vor Augen zu halten. Zu diesem Zwecke sollen die im Laufe der letzten Jahre bekanntgewordenen Zusammenhänge zwischen

\*) Die Schwankungen sind bei normalen Verhältnissen der Ausscheidung geringer. Verhältnismäßig größere treten von Tag zu Tag bei extrem niedrigen bzw. hohen Ausscheidungsraten auf.

\*\*) Bei quantitativer Mitbestimmung anderer Hormone ist allerdings bei menstruierenden Frauen die Zeit des Intermenstruums zu wählen, da die Sexual- und Hypophysenhormone zyklusbedingte Schwankungen der Ausscheidungsmengen zeigen!

den verschiedenen Funktionszuständen und einzelnen Krankheitsgeschehen und den damit in ursächlicher Beziehung stehenden 17-Ketosteroidwerten kurz aufgezeigt werden, ohne daß die nachstehende Aufstellung Anspruch auf Vollständigkeit erheben darf.

**Hypophyse.** Bei Überfunktion auf dem gonadotropen Sektor dieser Drüse kommt es vornehmlich im männlichen Organismus zu erhöhter Ausscheidung von 17-Ketosteroiden, bei allgemeiner hypophysärer Insuffizienz in beiden Geschlechtern zu einem beachtlichen Abfall dieser Werte. In diesen Fällen betragen diese 2—5 mg/24 st. Im ersteren Falle ist beim Manne die direkte, auf die Hormonproduktion der Testes fördernde Wirkung der Hypophyse maßgeblich, da das dabei gebildete Testosteron schließlich zu 17-Ketosteroiden abgebaut wird. Die angeführte Unterfunktion der Hypophyse wirkt zum Teil über die Gonaden, zum Teil direkt auf die Nebennieren. Bei erhöhter ACTH-Produktion stellen sich höhere, d. h. also über dem normalen Durchschnitt liegende Ketowerte ein. Hypophysentumore geben wechselnde und uneinheitliche Ausscheidungsraten.

**Schilddrüse.** Myxödem verursacht verminderte Werte, die stets unter dem Normalbereich liegen und oft weniger als 2 mg betragen. In Fällen von spontanem Myxödem finden sich bei Frauen meist nur solche unter 2 mg, bei sekundärem Myxödem bis zu 4 mg. Nach kurz andauernden Myxödemien wurde mit Eintritt der Gesundheit der normale Durchschnittswert wieder erreicht. Bei kurz andauernden hypofunktionellen Zuständen der Thyreoidea soll es möglich gewesen sein, den abgesunkenen Ketosteroidspiegel durch Gaben von Schilddrüsenpräparaten zu heben. Bei Überfunktion der Schilddrüse liegen die Ausscheidungsmengen im Normalen oder etwas darunter.

**Langerhanssche Inseln.** Bei Diabetes mellitus zeigen Frauen wie auch Kinder und alte Personen Werte nahe der unteren Grenze des Normbereiches; Männer zwischen 20 und 50 Jahren hingegen niedrigere Mengen. Hiedurch ist die Folgerung gezogen worden, daß beim Manne in diesem Lebensabschnitt insbesondere der aus dem Testikel ableitbare Anteil an der Produktion der Ketosteroide herabgesetzt wird und damit auch die bei diesen Patienten häufig auftretende Impotenz erklärbar sei.

**Testes.** Da das Leydigische Zwischengewebe als Produktionsstelle des Testosterons und dieses wieder als wichtige Quelle der 17-Ketosteroide fungiert, ist es verständlich, daß diese zu einem beachtlichen Maße von der Entwicklung und dem Funktionszustand des genannten Hodengewebes abhängt. Angeborene Defekte oder traumatische Schädigungen wie auch hormonelle Unterfunktion dieser Gewebsanteile führen zu einer fühlbaren Erniedrigung des Ausscheidungsspiegels. Präpubertal vorhandene Minderwertigkeit des Zwischengewebes hat nicht dieselbe Wirkung auf die Bildung der 17-Ketosteroide als postpubertale Schädigungen. Etwas divergent sind die quantitativen Bestimmungsergebnisse bei Kastraten. Viele Untersucher konnten niedrigere Werte, die etwa denen normaler Frauen gleichkommen, feststellen. Andere wieder fanden höhere Werte. In letzteren Fällen konnte aber der Nachweis erbracht werden, daß die Erhöhung auf eine Zunahme der Ausscheidung von Dehydroisoandrosteron, einem typischerweise in der Nebennierenrinde gebildeten 17-Ketosteroid, zurückgeführt werden kann, d. h. nach der Kastration die Nebenniere als „3. Go-

nade" hinsichtlich des Steroidstoffwechsels einspringt. Die Werte für Androsteron und Ätiocholanolon sind dabei anteilmäßig sehr klein und mag daher vielfach der Wert der Gesamtausscheidung praktisch im Normalbereich verbleiben.

**Ovarien.** Die nicht allseits anerkannte Möglichkeit der Androgenproduktion in normal funktionierenden Ovarien hat jedenfalls für die Bildung der 17-Ketosteroide mengenmäßig kaum eine Bedeutung. Dafür sprechen auch die während des Menstruationszyklus beziehungslos um ein gleichbleibendes Mittelmaß auf und ab pendelnden Ausscheidungswerte. Wohl gibt es virilisierende Ovarialtumore. Das Arrhenoblastom, dessen Muttersubstanz aus männlichen Gonaden stammt, verursacht wohl eine starke Vermännlichung der Patientinnen zufolge einer beachtlichen Androgenproduktion, aber oftmals keine merkliche Beeinflussung der 17-Ketosteroidwerte. In diesen Fällen werden offenbar die gebildeten Androgene nicht zu Ketosteroiden umgewandelt oder abgebaut. Anders liegen die Verhältnisse beim ovariellen Adrenaltumor, dessen Muttersubstanz versprengte Nebennierenkeime darstellen; hier werden zum Teil sehr hohe Mengen der 17-Ketosteroide gebildet, und zwar charakteristischerweise erhöhte Anteile der  $\beta$ -Fraktion.

Bei kastrierten Frauen fand man zunächst nach dem operativen Eingriff vielfach normale Werte, doch einige Zeit nachher erhöhte. In klimakterischen Fällen konnten wir im Verlauf einer allgemeinen Dysregulation des Hormonsystems oft ein Ansteigen der 17-Ketosteroidwerte feststellen. Auch nach normaler Menopause wurden von anderen Untersuchern erhöhte Ausscheidungsraten gefunden, die später wieder zu normalen und dem gegebenen Lebensabschnitt entsprechenden absanken. (Auch hier treten vielfach die Nebennieren als „3. Gonaden“ im Steroidstoffwechsel vorübergehend ein. Diese erhöhte Aktivität der Nebennierenrinde findet auch oftmals im sogenannten klimakterischen Virilismus seine morphologische Prägung.

**Nebennieren.** Diese nehmen mit ihrer Rindensubstanz den stärksten Anteil an der Bildung der 17-Ketosteroide und es sind daher fast stets Störungen im Bau und in der Funktion dieses Organteiles von oftmals beachtlichen Abweichungen der Steroidausscheidung von den Normalwerten begleitet.

**Extreme Unterfunktion** der Nebennierenrinde bei M. Addison und addisonähnlichen Krankheitsbildern ergibt auch äußerst niedrige Werte. Frauen weisen dabei sehr niedrige Mengen auf, oft sogar unter 1 mg gelegen, während für Männer durchschnittlich etwas weniger als 3 mg angegeben werden.

**Extreme Überfunktion.** Hyperplastische und tumorartige Veränderungen der Nebennierenrinde bewirken deren Funktionssteigerung und führen damit zu einer Überproduktion der Rindensteroide. Beim Nebennierenrindentumor liegen die Werte der 17-Ketosteroideausscheidung meist äußerst hoch und können nach Literaturzitate über 1000 mg erreichen. Liegen die Mengen der Gesamt-17-Ketosteroide über 50 mg und beträgt davon der Anteil der  $\beta$ -Fraktion zumindest 50% (normalerweise 15% nicht überschreitend), so wird von vielen Untersuchern die Annahme eines Nebennierenrindentumors als gesichert betrachtet.

Auch bei Nebennierenhyperplasie findet man erhöhte Werte (30—70 mg), doch sind in diesen keinesfalls so hohe Anteile der  $\beta$ -Fraktion wie bei Nebennierenrindentumoren enthalten, sondern bewegt sich diese Teilmenge im normalen Bereich. So ist oftmals eine Differentialdiagnose zwischen Tumor und Hyperplasie der Nebennierenrinde durch die 17-Ketosteroidbestimmung und Erfassung der  $\beta$ -Fraktion möglich.

Von besonderer Bedeutung sind daher 17-Ketosteroidbestimmungen bei den mit der Nebennierenrindenüberfunktion gekoppelten Krankheitsbildern, dem Adrenogenital-Syndrom und dem Cushing-Syndrom. Die bei ersterem bei Frauen und Kindern mehr oder minder stark hervortretende Virilisierung ist vielfach von einer Erhöhung des 17-Ketosteroidspiegels begleitet. Bei präpubertaler Hyperplasie und damit verbundenem Virilismus, wie in Fällen von weiblichem Pseudohermaphroditismus, finden sich deutlicher erhöhte Werte als bei postpubertaler Hyperplasie, doch kommen auch in diesen Fällen Überhöhungen im Bereiche von 16—28 mg vor. In Fällen von frühreifer Entwicklung (somatisch und geschlechtlich) zufolge hyperplastischer Veränderungen der Nebennierenrinde, können übernormale Ausscheidungsmengen bestimmt werden. Bei männlichem Hermaphroditismus zeigen die 17-Ketosteroidwerte begreiflicherweise keine Erhöhung; hier ist die gleichsam „unterschobene“ weibliche Entwicklung durch die quantitative Bestimmung der Oestrogene (gehobene Hormonwerte) meist leicht zu erfassen.

Dem Cushing-Syndrom liegt ein Überfunktionszustand des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems zugrunde. Dabei kann das primäre Zentrum einer Überfunktion entweder in der Hypophyse oder in der Nebennierenrinde gelegen sein. So konnte man bei diesem Krankheitsbild zum Teil erhöhte Ausscheidungswerte der 17-Ketosteroide bestimmen, wodurch die Annahme einer primären adrenalen Genese in solchen Fällen bestätigt ist. Zum Teil findet man aber Normalwerte, bisweilen sogar etwas niedrigere. Wir haben dennoch in einigen derartigen Fällen bei männlichen Patienten durch die Mitbestimmung des Pregnanoliolspiegels im Harn versucht, die adrenale Überfunktion festzustellen (erhöhte Pregnanoliolwerte). Ist das Cushing-Syndrom eine Folge eines basophilen Adenoms der Hypophyse, so ergibt vielfach die Bestimmung der gonadotropen Hormone (erhöhter Spiegel) eine Klärung.

Bei geschlechtlicher Frühreife unter Zurückbleiben der allgemeinen Körperentwicklung sind die 17-Ketosteroide über die dem Alter normalerweise entsprechenden Werte erhöht.

Stress-Situationen (hervorgerufen durch Hitze, Kälte, körperliche Anstrengungen, Infektionen, Traumen, Narkose, Operation u. a.). Sie sind fast stets von einer mehr oder minder erhöhten Ausscheidung an 17-Ketosteroiden begleitet. Die Reize treffen das Zwischenhirn-Hypophysen-Nebennierenrinden-System und eine daraus folgende endogene ACTH-Ausschüttung führt letztlich zu einer erhöhten Steroidbildung in der Nebenniere. So tritt z. B. nach chirurgischen Eingriffen bei vorher im 17-Ketosteroidspiegel normal befundenen Patienten zunächst eine Erhöhung desselben ein, gefolgt von einem Absinken unter die Ausgangslage und einem langsamen Wiederanstieg zum Normwert bei vollständiger Genesung. Die Schwere einer Operation, d. h. das Maß der durch derartige Eingriffe

bewirkte Mitbeanspruchung der verschiedenen Organsysteme und Körperteile spiegelt sich deutlich im Verlauf der Ausscheidungskurve wider. Diese Änderungen sind markanter bei gynäkologischen Operationen, welche per laparotomiam durchgeführt werden, als bei den entsprechenden per vaginam durchgeführten. Während der erwähnten Phase der erniedrigten 17-Ketosteroidwerte bleibt die Nebennierenrinde dennoch hoch aktiv, doch kommt es in dieser Zeitspanne zu einer erhöhten Bildung der Kortikosteroide (Glukokortikoide). Gegenüber diesen schweren Eingriffen mit der auffallenden und oft lange nachklingenden Stress-Beantwortung treten, wie oben schon einmal erwähnt wurde, auch im täglichen Leben kleinere Stress-Reaktionen auf, die vielfach zu kleinen und bald wieder ausbalancierten Schwankungen der Ausscheidungsraten der 17-Ketosteroide führen. So entsprechen leichte Erniedrigungen und Erhöhungen um die normale Mittellage des Ausscheidungsspiegels etwa der Schlaf- und der Wachperiode. Auch Infektionskrankheiten werden mehr oder minder von unternormalen Werten begleitet. Oft ist eine unterwertige Ausgangslage schon vor Ausbruch einer Infektionskrankheit festzustellen, ein Umstand, der, wie in der Literatur hingewiesen wurde, möglicherweise Rückschlüsse auf die Anfälligkeit gegenüber Infektionskrankheiten gestattet. Auch wurde bereits die Aufmerksamkeit auf die leichte Erhöhung des 17-Ketosteroidspiegels im Harn als Folge meteorologischer Einflüsse (Warmfronten und Kaltfronten) gelenkt.

**Hungerzustand.** Lang andauernder Hungerzustand erniedrigt die Werte; nach viertägigem Hunger finden sich gegenüber der Ausgangslage um 50% gesenkte 17-Ketosteroidwerte. Nach Wiederaufnahme der Nahrungszufuhr wird innerhalb von sieben Tagen der alte Ausscheidungswert wieder erreicht.

**Krebs.** Hinsichtlich der Beurteilung und versuchten Ausrichtung der Ergebnisse von 17-Ketosteroidbestimmungen bei Krebskranken, gehen die Ansichten ebenso wie die Ergebnisse selbst auseinander. Es finden sich wohl mehr Befunde mit erniedrigten Werten, aber auch solche mit normalen oder leicht erhöhten. Die niedrigen Werte mögen aber vielleicht eher mit der bei den verschiedensten Formen der Krebserkrankung reduzierten Körperverfassung zusammenhängen. Es ist auch durchaus möglich, daß diese Krebsformen in gewissen Phasen des Verlaufs schwere Stress-Situationen von mehr oder minder langer Dauer schaffen können und so die unterschiedlichen bekanntgewordenen Ergebnisse der zeitlich willkürlich oder zufällig angesetzten Bestimmungen der Ausscheidungsmengen der 17-Ketosteroide bedingen. Eine Klärung dieses Fragenkomplexes wäre durch zeitlich ausgedehnte und oft wiederholte Bestimmungen an geeignetem Krankenmaterial und bei möglichst genauer Kontrolle des Krebsherdes usw. zu versuchen.

**Hodentumore.** Nur Tumore des Leydigischen Zwischengewebes zeigen stets erhöhte und zum Teil extrem erhöhte Werte der 17-Ketosteroide als Folge erhöhter Produktion von Testosteron.

Fassen wir nun die wichtigsten, in den vorhergehenden Abschnitten dargestellten Beziehungen, welche zwischen der Höhe des 17-Ketosteroidspiegels im Harn und den verschiedenen Krankheitsbildern bestehen und als solche in vielen Untersuchungsergebnissen in der Literatur niedergelegt sind, zusammen, so ergibt sich folgende Aufstellung:

Die 17-Ketosteroidausscheidung ist im Vergleich zu den der jeweiligen Altersstufe und dem Geschlecht der Patienten entsprechenden Normalwerten

erhöht bei: Virilismus, präpubertalem Virilismus, virilisierenden Ovarialtumoren: Arrhenoblastomen (mit manchen Ausnahmen), ovariälem Adrenaltumor (besonders die  $\beta$ -Fraktion);

Nebennierenrindentumoren, Nebennierenrinden-Hyperplasie, adrenalbedingtem Cushing-Syndrom (manchmal auch Normalwerte);

adrenogenitalem Syndrom, weiblicher Pseudohermaphroditismus, Tumoren des interstitiellen Hodengewebes, rheumatoider Arthritis, ankylosierende Spondylarthritis, Hypoplasia uteri, Metropathia haemorrhagica, Stress-Situationen, Migräne, Kopfschmerz;

vermindert bei: M. Addison, Myxödem, Nebennierenrinden-Insuffizienz (prim. oder sek.), schwerer Nebennierenrinden-Tbc., Hochdruck, Nephrose, Leberzirrhose, akuter, infektiöser Hepatitis, lymphatischer Leukämie, Arthritis auf gichtischer Grundlage, Diabetes mellitus, Unterernährung, Hungerzuständen.

Anschließend sollen noch einige kurze Hinweise über die Wirkung einiger in der Therapie viel verwendeter Hormone auf die 17-Ketosteroid-Ausscheidung Erwähnung finden.

Gonadotrope Hormone: Choriogenes Gonadotropin: Erhöht nur über die männlichen Gonaden den 17-Ketosteroidspiegel. Bei Kastraten daher unwirksam.

Serogenes Gonadotropin: Kann z. B. bei bestehendem Virilismus mit Amenorrhoe den Ausscheidungsspiegel herabsetzen und zugleich die Normalisierung des Zyklus bewirken. Man nimmt daher an, daß diese Wirkung über das Ovar geht.

A C T H: Erhöht die 17-Ketosteroidwerte, besonders jene der  $\beta$ -Fraktion. (Die qualitative Zusammensetzung des 17-Ketosteroidkomplexes soll jenem beim Cushing-Syndrom angetroffenen Verhältnis nahekommen.)

Testosteron, Testosteronpropionat: Erhöhen die Werte \*).

Methyltestosteron und Desoxycorticosteron: Zeigen keinen Einfluß auf die Ausscheidungsrate.

Östrogene: Bewirken, in hohen Dosen beim Mann gegeben, durch Blockierung der Hypophyse und der damit verbundenen Minderung der Testesfunktion eine merkbare Erniedrigung des 17-Ketosteroidspiegels im Harn.

#### Zusammenfassung

Es wurde versucht, eine kurze Darstellung über die Grundzüge der geläufigsten Bestimmungsmethoden für die quantitative Erfassung der 17-Ketosteroide aus dem Harn zu geben. Ferner wurden die Normalwerte derselben für die einzelnen Lebensabschnitte angeführt und Hinweise für die geänderten Ausscheidungsraten bei verschiedenen Erkrankungen gegeben.

Aus diesem kurzen Abriss geht wieder einmal deutlich hervor, daß die Nebennierenrinde, deren Funktionskreis sich in der großen Zahl der in ihr

\*) An Hand dieser Erhöhung läßt sich z. B. der Beginn und die Dauer der Wirkung, nicht so sehr aber die Dosierung des verabreichten Testosteronpropionates überprüfen.

gebildeten Wirkstoffe\*), Zwischen- und Abbauprodukte widerspiegelt, vielleicht noch mehr als Hypophyse (zum Teil in Ergänzung zu dieser), direkt oder indirekt regulierend in den Ablauf der Körper- und Organfunktionen eingeschaltet ist.

#### Literatur

- Abelin I.: Spezielle klinisch-chemische Methoden, Bern-Stuttgart, 1952. — Baur J. u. Karl J.: Dtsch. med. Wschr. 1951, 48. — Butt W. R., Mason A. S. and Morris C. J.: Lancet 1950, 2. — Cahen and Salter: J. Biol. Chem. 1944, 152. — Callow: Proc. Roy. Soc. Med. 1938, 31. — Callow N. H., Callow R. E. and Emmens C. W.: Biochem. J. 1938, 32. — Dingemanse, Huis in't Veld and de Laat: J. clin. Endocrinol. 1946, 6. — Dingemanse E. and Huis in't Veld L.: Tijdschr. Geneesk. 1950, 94. — Dirscherl und Zilliken: Naturw. 1943, 21; Biochem. Z. 1949, 319. — Dobriner K., Gordon E., Rhoads C. D., Liebermann S. and Fieser L. F.: J. biol. Chem. 1948. — Dreker I. J., Pearson S., Bartczak E. and McGavack T. H.: J. clin. endocrinol. 1947, 7. — Emmens C. W.: Hormone assay, New York 1950. — Engstrom W. W., Munson P. L., Cook L. and Costa P. J.: Clin. Endocrinol. 1951, 11, 11. — Enzinger J.: Wr. Z. f. innere Med. 1951, 5. — Forbes A. P. and Albright F.: Clin. Endocrinol. 1951, 11, 9. — Fraser R. W., Forbes A. P., Albright F., Sulkowitch H. and Reifenstein E.: Clin. Endocrinol. 1941, 1. — Friedgood and Whidden: Endocrinology 1940; New Engl. J. Med. 1939, 220. — Fußgänger: Medizin u. Chemie 1934, 2. — Gebauer A. u. Linke A.: Dtsch. med. Wschr. 1951, 14. — Hamburger Chr.: Acta endocrinol. 1948, 1. — Herrring G.: Verh. d. D. Ges. f. innere Med. 1951. — Haslam R. M. and Klyne W.: Lancet 1952, 1. — Holtorff A. F. and Koch F. C.: J. biol. chem. 1940, 135. — Horstmann P.: Acta endocrinol. 1949, 2. — Kassmaier A., Huis in't Veld L., Siderius P., Seldenrath H. C. and Querido A.: Acta endocrinol. 1950, 4. — Kinnunen O.: Acta endocrinol. 1951, 8. — Kinnunen O. and Kauppinen M.: Acta endocrinol. 1951, 8, 4. — Koets P.: Clin. endocrinol. 1949, 9, 9. — Lloyd C. W., Lobotzky J., Jones J., Fredericks J. and T. C. Wyatt: Clin. endocrinol. 1951, 11, 8. — Mason H. L. and Engstrom W. W.: Phys. Rev. (am.) 1950, 30. — Pedersen-Bjergaard: Acta med. Scand. 1948, 131. — Pincus: Endocrinology 1943, 32. — Rupp J., Cantarov A., Rakoff A. E. and Paschkis K. E.: Clin. endocrinol. 1951, 11, 7. — Santos Ruiz A., Gómez Maestro D. W. u. Botella Llusia J.: Acta Ginec. Madrid 1951, 2, 2. — Sayers G.: Amer. J. of Med. 1951. — Sprechler M.: Acta endocrinol. 1950, 5. — Sunderman-Boerner: Normal Values in Clinical Medicine. Philadelphia-London, 1950. — Shadakharappa K., Calloway N. O., Kyle R. H. and Keeton R. W.: Clin. endocrinol. 1951, 11, 11. — Talbot, Butler and McLachlan: New. Engl. J. Med. 1940, 223; J. biol. Chem. 1940, 123. — Talbot, Butler, McLachlan and Jones: J. biol. Chem. 1940, 136. — Talbot, Butler, McLachlan and Wolfe: J. clin. endocrinol. 1941, 1. — Uters M., Hofschlager J., Anton H. u. W. Zimmermann: Dtsch. med. Wschr. 1951, 45. — Wenner R. u. Eichenberger E.: Schweiz. med. Wschr. 1950, 80, 7. — Wilkins R. B. and Carlson L. D.: Clin. endocrinol. and metabol. 1952, 6. — Zimmermann W.: Z. physiol. Chem. 1935, 233; 1936, 245; Vitamine u. Hormone, 1944, 5; Diss. Bonn 1936; Habil. Schrift Breslau 1942; Dtsch. med. Wschr. 1949, 345; Vortrag: Tagung Physiol. Chemie, Mainz, 31. 8. 1951; Z. f. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforschung 1951, 5; Arzneimittelforschung 1951, 9. — Zimmermann W., Anton H. U. und Pontius B.: Z. f. physiol. Chem., 1952, 289.

\*) Die Gruppe der Corticoide wird bei der Sachlage/Themenstellung unberücksichtigt.

SONDERDRUCK  
aus der „SCIENTIA PHARMACEUTICA“  
Jahrgang 21, Seite 17-19, 1953.

---

(Aus dem Forschungslaboratorium der Firma Sanabo, Wien.)

## Über den Wert des Jod-Testes für die Schwangerschaftsdiagnose.\*)

Von H. Iselstöger und E. Kerschbaum.

Eingelangt am 26. Februar 1953.

Seit den Mitteilungen von Schlor<sup>1)</sup> und Radetzky<sup>2)</sup> über die Möglichkeit einer Frühschwangerschaftsdiagnose aus dem Harn mittels Jodtinktur (Rottfärbung als positives Resultat) sind mehrere Arbeiten im Sinne einer Überprüfung dieses Testverfahrens erschienen (Zinser<sup>3)</sup>, Schaidle und Schlüren<sup>4)</sup>, Sours und Rieschel<sup>5)</sup>). In diesen Arbeiten wird auf die geringe Verlässlichkeit dieser Methode hingewiesen. Es wäre daher nicht notwendig diesen Arbeiten noch eine weitere hinzuzufügen, wenn nicht neuerdings zwei weitere Mitteilungen erschienen wären, welche diese Methode als brauchbar bezeichneten. Ein derartiger Hinweis, zugleich mit kurzer Angabe der Technik des Testes, erschien in der „Osterreichischen Apotheker-Zeitung“<sup>6)</sup>), ein weiterer von K. Ruml<sup>7)</sup>), worin auch eine Abänderung des Verfahrens von Schlor angegeben wird.<sup>8)</sup> In der letztgenannten Mitteilung wurde überdies auf ein einfaches Diagnostikbesteck „Gravid-Test“ verwiesen, welches bereits in Osterreich im Handel sein soll.

Die nachfolgenden Zeilen bringen die Ergebnisse eigener Kontrollversuche über diese Jod-Test-Methode (J-T).

Zur Überprüfung unserer Ergebnisse mittels des J-T wurden von unparallel Bestimmungen nach Galli-Mainini (GM) — Krötentest<sup>9)</sup> — geführt. Wie jetzt schon allgemein bekannt geworden ist, verfügt das letztgenannte Verfahren über eine nahezu 100%ige Verlässlichkeit. Um jeden weiteren Zweifel über die durch den Krötentest ermittelten Befunde auszuschließen, sei betont, daß alle vorliegenden Fälle nach einem gewissen Zeitablauf fachärztlich bzw. klinisch überprüft wurden und so die Richtigkeit der Testergebnisse nach GM bestätigt wurde.

Es wurden von uns Versuche mit dem Harn von 200 Patientinnen, die zur Graviditätsdiagnose an unser Hormonlabor verwiesen worden

\*) Herrn Dr. Karl Stosius zum 70. Geburtstag gewidmet.

1) Der in dieser Mitteilung mitgeteilte Schwangerschaftstest nach Richardson<sup>10)</sup> durch chemischen Nachweis von HCG im Schwangerenharn ist zur Frühdiagnose ungeeignet. [Vergleiche Iselstöger und Kerschbaum, *Erkrankungen der Schwangeren*, S. 107 (1952)].

2) Wir haben unsere Jod-Test-Reaktion (J-T) in der von Ruml modifizierten Weise durchgeführt, da die Ergebnisse der Originalmethode (Schlor) noch unzuverlässigere Ergebnisse zeitigt.

waren, zugleich nach GM und mittels des J-T ausgewertet. Es waren dies Fälle, bei welchen die Patientinnen genaue Angaben über allfällige Schwangerschaftsdauer bzw. Amenorrhöedauer machen konnten.

Zahl der untersuchten Fälle 200:

Davon nach GM	nach dem J-T	
+	+	(41 Fälle)
+	-	(74 Fälle)
-	-	(63 Fälle)
-	+	(22 Fälle)

Demnach wurden mittels des J-T:

richtig erkannt:

104 = 52% der Gesamtfälle  
(41 positive Fälle,  
63 negative Fälle).

fehlerhaft beurteilt:

96 = 48% der Gesamtfälle  
(davon 74 „übersehene“  
Schwangerschaften, 22 „an-  
gedichtete“ Schwangerschaften).

Die „übersehenen“ Schwangerschaften betragen hiemit 77% der gesamten Fehlresultate, die „angedichteten“ 23% derselben.

Von vorliegenden Schwangerschaften (115 Fälle) wurden mittels des J-T: richtig erfaßt 36%, übersehen 64% (!).

Nichtbestehende Schwangerschaften (85 Fälle) wurden durch den J-T in 74% dieser Fälle richtig erkannt, in 26% falsch beurteilt (d. h. nach diesem Test zu Unrecht als Graviditäten bezeichnet).

Bemerkenswert war die Feststellung, daß der Prozentsatz der positiven Reaktionen des J-T bei bestehender Gravidität mit dem Alter der Schwangerschaft steigt. Wenn man das den obigen Angaben zugrundeliegende Untersuchungsmaterial nach der Dauer der Schwangerschaft (genaue anamnestische Daten lagen vor!) ordnet, ergibt sich folgendes Bild:

Graviditätsdauer (in Wochen)	durch J-T kannte Graviditäten	durch J-T übersehene Graviditäten
2	0%	100%
3-4	18%	82%
5-6	46%	54%
7-8	41%	56%
16-30	72%	28%

Aus diesem und dem oben angeführten Zahlenmaterial ergibt sich zunächst die Tatsache, daß der J-T keinesfalls als Schwangerschaftstest geeignet erscheint, da er weit unter der nahezu 100%igen Sicherheit der biologischen Teste (Aschheim-Zondek, Galli-Mainini) zurückbleibt und gerade während der ersten Wochen der Schwangerschaft nach vorliegenden Feststellungen die richtigen Verhältnisse zum geringsten Teil (18% bis 46%) erfaßt. Die ungünstige Beurteilung der Ergebnisse nach dem J-T wird noch erhöht durch die Feststellung, daß zahlreiche Frauenharnen bei nicht bestehender Gravidität positive J-T-Reaktionen (26% der tatsächlich negativen Fälle) ergeben, wie dies ähnlich auch bei der Untersuchung von Männerharnen zu beobachten ist.

Jg. 21, Heft 1  
31. März 1958

Ober den Wert des Jod-Testes für die  
Schwangerschaftsdiagnose

19

Wir haben schließlich noch Versuche durchgeführt, um eine eventuelle Beziehung zwischen dem Gehalt an choriogenen Gonadotropins und der Rotfärbung mit dem J-T festzustellen. Zu diesem Zwecke haben wir einen Schwangerenmischharn vom 4. bis 6. Graviditätsmonat, der eine starke positive Reaktion mit dem J-Reagens gab, nach einem von uns entwickelten Entschäumungsverfahren behandelt. Dabei geht das choriogene Gonadotropin quantitativ in das Spumat über, während der Rückstand davon vollständig frei ist. Bemerkenswerterweise zeigt aber das gonadotropinhaltige Spumat keine J-Reaktion, während der Rückstand nach wie vor stark positiv reagiert.

Als weiterer Beweis dafür, daß das Gonadotropin in keinem Zusammenhang mit dem J-T steht, kann auch folgender Versuch gewertet werden: hochgereinigtes Gonadotropin eigener Erzeugung (1 mg enthielt 2500 i. E.) wurde in einer Menge entsprechend 35.000 i. E. in 5 ccm Aqua dest. gelöst und damit die J-Reaktion durchgeführt. Sie fiel vollkommen negativ aus.

Die letztgenannten Proben ergeben im Anhang zu den weiter oben angeführten Labor-Befunden den einwandfreien Nachweis, daß die J-T-Reaktion keinesfalls auf dem Gehalt des Schwangerenharnes an Choriongonadotropin beruht.

#### Zusammenfassung:

Der von Schlör und Radetzky propagierte und von Rumler modifizierte J-T ist keinesfalls zur Diagnose der Schwangerschaft geeignet. Die als positive Reaktion zu wertende Rotfärbung der Harnprobe ist nicht durch den Gehalt des Harnes an Choriongonadotropin bedingt.

**Literatur:** <sup>1)</sup> W. Schlör, Dtsch. med. Wschr. 75, 1666 (1950). — <sup>2)</sup> W. Radetzky, Dtsch. med. Wschr. 77, 135 (1952). — <sup>3)</sup> H.-K. Zinser, Dtsch. med. Wschr. 76, 1474 (1951). — <sup>4)</sup> G. Schauble und E. Schlüren, Dtsch. med. Wschr. 77, 628 (1952). — <sup>5)</sup> H. Saus und H. Rieschel, Med. Klin. 47, 1081 (1952). — <sup>6)</sup> Österr. Apoth.-Ztg. 6, 191 (1952). — <sup>7)</sup> Richardson, Amer. J. obstetr. 61, 6 (1951). — <sup>8)</sup> H. Iselstöger, Subs. med., 5, 1 (1953). — <sup>9)</sup> K. Rumler, Der prakt. Arzt 6, 633 (1952).